Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. K. H. Weis

STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN BEI LANGEN NARKOSEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Schregel
aus Bochum

Würzburg, den 21. 9. 1979

1980

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. K. H. Weis

STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN BEI LANGEN NARKOSEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Werner Schregel
aus Bochum

Würzburg, den 21. 9. 1979

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Cunitz
Korreferent: Prof. Dr. H. A. Kühn
Dekan: Prof. Dr. O. Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 2. 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Stoffwechselveränderungen in der Narkose und ihre Ursachen	4
III. Versuchsbeschreibung	17
IV. Ergebnisse	28
V. Diskussion	41
VI. Literaturübersicht	54
VII. Zusammenfassung	69

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0016

I. Einleitung

Im Jahre 1975 wurde in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Würzburg ein Patient wegen eines ausgedehnten Zungengrund-Karzinoms insgesamt viermal operiert, wobei die längste Operation 17 Stunden dauerte. Bei diesem in Neuroleptanalgesie durchgeführten Eingriff, bei dem außerdem über vier Stunden eine künstliche Blutdrucksenkung mit Nitroprussid-Natrium vorgenommen wurde, erhielt der Patient 8 Liter Infusionslösungen mit Elektrolyten und Glucose, 4,5 Liter Blut und 0,75 Liter Plasma. Während dieser Zeit schied der Patient 4,5 Liter Urin aus, der Blutverlust betrug ungefähr 4,5 Liter. Nach 12 Stunden Narkosedauer traten Kammerextrasystolen (Bigeminus) auf, die Anlaß zu einer Bestimmung der Serumelektrolyte und der Blutgaswerte gaben. Das Serumkalium war auf 2,6 mval/l abgesunken und es bestand eine metabolische Acidose mit einem Base-Excess-Wert von -13 mval/l. Nach Korrektur dieser Werte wurde die Herzaktion wieder regelmäßig. Derartig lange Narkosen stellen einen Übergang zur Intensivtherapie mit künstlicher Beatmung dar. Sowohl Langzeitnarkose als auch Intensivtherapie erfordern (22, 25, 46, 91):

1. Die Gewährleistung einer adäquaten Ventilation. Hypoventilation, aber auch eine starke Hyperventilation stellen wegen möglicher Hypoxie bzw. cerebraler Vasokonstriktion (87) eine Gefahr für den Patienten dar; es folgt die Indikation zur Kontrolle der Blutgase und des Säure-Basen-Haushalts.
2. Die Sicherung einer ausreichenden Herz- und Kreislaufstabilität, die u.a. gefährdet ist durch eine Abnahme der Myokardkontraktilität (3, 157), Arrhythmien (71, 155), Acidose (97), periphere Minderdurchblutung (38), Blut- und Flüssigkeitsverluste sowie evtl. durch Elektrolytstörungen und Gerinnungsanomalien (16, 97). Eine Therapie mit Blutkonserven, Volumenersatzlösungen, elektrolythaltigen Lösungen, gerinnungsbeeinflussenden

Medikamenten, Digitalispräparaten, Antiarrhythmika usw. kann notwendig werden. Erforderlich ist aber auch eine Kontrolle durch EKG-Registrierung, Messung von Blutdruck und zentral-venösem Druck, Bestimmung der Serumelektrolyte, von Hämoglobin- und Hämatokritwerten und von Gerinnungsparametern (16, 22).
3. Aufrechterhaltung der Nierenfunktion durch ausreichende Volumensubstitution und evtl. Gabe von Diuretika (71, 87, 91). Eine gute Kontrollmöglichkeit bietet die Messung der Urinproduktion bei liegendem Blasenkatheter, so daß eine Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr möglich wird.
4. Parenterale Zufuhr kalorienenthaltender Lösungen.
5. Die Messung der Körpertemperatur. Die Temperaturregulation kann traumatisch oder pharmakologisch beeinflußt sein (71, 97, 136).

In einigen Vorträgen und Veröffentlichungen wurde bislang über lange Narkosen berichtet. Dabei wurden einerseits nephro- und hepatotoxische Symptome (60) sowie eine proportional zur Narkosedauer ansteigende Letalität beobachtet (87); andererseits betont man die relative Unbedenklichkeit langer Narkosen (16, 22, 25, 38, 84, 136). Lediglich in drei Arbeiten (22, 24, 136) sind jedoch Stoffwechseluntersuchungen bei langen Narkosen durchgeführt worden.
Die oben beschriebene 17stündige Narkose gab den Anlaß zu dieser Untersuchung, in der auf folgende Fragen näher eingegangen werden soll:
1. Wie werden Parameter des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels, des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, die Blutgerinnung, die Leber- und Nierenfunktion bei solch langen Narkosen beeinflußt?
2. Führt die stundenlange Anwendung von Narkotika, die Gabe von anderen Pharmaka, von Blut und Volumenersatzmitteln zu gravierenden Veränderungen im Stoffwechsel?

3. Wo liegen die Ursachen für eventuelle Änderungen der oben beschriebenen Werte?
4. Sind aufgrund der Erkenntnisse über das Verhalten von Stoffwechselwerten, Blutgasanalysen, der Gerinnungsfunktion usw. Aussagen über die Zumutbarkeit derartig langer Narkosen möglich?
5. Gibt es Konsequenzen für die Narkoseführung?

II. Stoffwechselveränderungen in der Narkose und ihre Ursachen

a) Definition des "Traumas"

Jeder Reiz, der auf den menschlichen Körper einwirkt, verursacht eine, wenn auch gelegentlich minimale Reaktion (63, 151). Speziell jedes Trauma hat eine Vielzahl von Veränderungen zur Folge, deren physiologischer Sinn es ist, dem Organismus die Möglichkeit zu geben, sich besser mit dem Trauma auseinandersetzen zu können und es zu überleben (63, 71, 150, 151). Trauma, dessen wörtliche Übersetzung Verletzung, Wunde, Gewalteinwirkung bedeutet (125), erzeugt einen "stress". Dieser Begriff, der von Selye eingeführt wurde (151), bedeutet das Einwirken von physikalischen (mechanische Verletzungen, thermische Einwirkungen), chemischen (Toxine, Medikamente), biologischen (Infektionserreger), aber auch psychischen (Angst) Noxen und entsprechender endokriner Reaktion. Es können daraus metabolische, kardiovaskuläre und respiratorische Veränderungen des Organismus resultieren. Dabei ist es selbstverständlich, daß die Vielzahl der möglichen Traumaformen und -intensitäten auch viele variable und abgestufte Reaktionen hervorrufen kann, obwohl es gewisse Gesetzmäßigkeiten der Stressreaktion gibt, die als "General-Adaptation-Syndrome" beschrieben wurden (71, 137, 150, 151). Im Rahmen des hier behandelten Themas ist der Stress vor allem durch die Operationstätigkeit und die präoperative Angst verursacht. Im folgenden soll versucht werden, einen Überblick über die Effekte von Narkose und Operation, von in der Narkose freigesetzten Hormonen und von Beatmung und Infusionstherapie auf den Stoffwechsel bei langen Narkosen zu geben. Auch Vorkrankheiten sind zu berücksichtigen.

b) Ursachen für Hormonfreisetzung

Zunächst stellt sich die Frage, auf welchem Weg die endokrine Reaktion auf das Trauma stattfindet. Einige der Hauptauslöser sind afferente Nervenimpulse, die von der traumatisierten Region über Schmerzbahnen im Rückenmark Cortex und Hypothalamus stimulieren (71, 73, 140). Im Hypothalamus erfolgt dann z. B. die Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Factor, der über neurosekretorische Zellen in den Hypophysenvorderlappen gelangt, wo er Produktion und Freisetzung von Adrenocorticotropem-Hormon (ACTH) bewirkt, das seinerseits vor allem die Cortisol-Ausschüttung der Nebenniere anregt (12, 71, 151). Interessant ist, daß die Cortisol-Ausschüttung durch Narkotika abgeschwächt, nicht aber unterbunden wird (36, 113). Durch eine Nervendurchtrennung zwischen traumatisierter Region und Zentralnervensystem kann sie jedoch völlig sistieren (73). Blutverlust und Hypovolämie, die beim Trauma auftreten können, sind Reize für die Ausschüttung von Renin, Aldosteron, Anti-Diuretischem-Hormon (ADH), Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, Growth-Hormone (GH) und Glucagon (71, 140, 151). Dabei vermitteln Pressorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus sowie Zentren im Hypothalamus eine Freisetzung von ADH, Cortisol, GH und Katecholaminen (71, 114, 140). Die Verminderung der Nierenperfusion (71, 140) führt durch den juxtaglomerulären Apparat der Niere ebenso wie Stress (175) zur Sekretion von Renin, was wiederum einen Anstieg des vasopressorisch wirkenden Angiotensin II und von Aldosteron zur Folge hat (12, 71). Die Glucagonsekretion wird durch zwei Mechanismen stimuliert: erstens durch Katecholamine und zweitens durch nervale Stimulation des Pankreas-Sympathikus (77). Endotoxine können direkt im Hypothalamus angreifen und eine Sekretion von ACTH, Katecholaminen, ADH und GH hervorrufen (71, 140).

Zu Narkosebeginn ist die psychische Komponente der Hormonfreisetzung von Bedeutung. Im Tierversuch wurde gezeigt, daß allein die gewaltsame Fixierung von Hunden auf einem Untersuchungstisch zu einem massiven Anstieg von Cortisol und Katecholaminen im Blut führte (36). Auch einige Angstreaktionen des Menschen (Schwitzen, Tachykardie, Blutdrucksteigerung) sind zumindest teilweise auf obige Hormone zurückzuführen (71, 109).
Änderungen der Umgebungstemperatur und Fieber können eine Zu- oder Abnahme der Hormonsekretion bewirken, u. a. bei Cortisol, Aldosteron, ADH und den Katecholaminen (71, 72, 140).
Eine Hypoxie vermag zu metabolischen Veränderungen zu führen, nicht zuletzt durch eine vermehrte Katecholaminfreisetzung (71, 105, 151).
Eine weitere Änderung der endokrinen Situation kann durch eine Hypoglykämie erfolgen. Sie fördert die Ausschüttung von ACTH, GH, Adrenalin und Noradrenalin (12, 71, 151).
Auch eine länger dauernde Immobilisation kann die Hormonsekretion verändern, z. B. die von Renin und den Katecholaminen (36, 71, 140).
Die oben beschriebenen Reize, deren Aufzählung keineswegs Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, führen zum Bild des "General-Adaptation-Syndrome", dessen Ablauf durch eine initiale kurzfristige Katecholaminausschüttung und eine darauf folgende längerfristige Ausschüttung von Glucocorticoiden und anderen Hormonen gekennzeichnet ist (137, 151).
Kaum geändert, vielleicht eher herabgesetzt, ist im Trauma die Sekretion von Insulin, Thyroxin und Sexualhormonen (71, 113, 140, 144), so daß im folgenden nur die Effekte der im Trauma gesteigerten Hormone geschildert werden sollen.

c) Wirkungen der Hormone

Ohne Cortisol ist eine erfolgreiche Antwort auf ein Trauma kaum möglich, wie Verläufe an Patienten mit Nebennierenrinden-Insuffizienz zeigen (71). Cortisol bewirkt eine katabole Umschaltung des Stoffwechsels, d. h. es steigert das Energieangebot (Glucose, freie Fettsäuren) für die peripheren Organe. Proteine werden zu Aminosäuren (proteinkataboler Effekt), Triglyceride zu freien Fettsäuren und Glycerin abgebaut (lipolytischer Effekt). In der Leber steigert Cortisol die Gluconeogenese. Fettsäuren liefern Energie durch ihre Metabolisierung in der β-Oxidation und Atmungskettenphosphorylierung, Glucose wird in der Glykolyse, im Pentosephosphatzyklus und im Citratzyklus verbraucht. Cortisol hat einen insulinantagonistischen Effekt, was sich in einer Steigerung des Blutglucosespiegels und der Entstehung von Ketonkörpern äußert. Daneben sind auch mineralokortikoide Wirkungen vorhanden, die zu einer gesteigerten renalen Kaliumsekretion und einer Natrium- und Wasserretention mit eventueller Ödembildung führen können (12, 71, 81, 140, 154).
Eine weitere wichtige Wirkung spielt sich an den Kapillarendothelien ab: Corticoide wirken dort gefäßwandstabilisierend (32, 48, 86).
Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin haben neben ihrem Einfluß auf Herzfrequenz, auf den Gefäßtonus und auf die Bronchienweite auch erhebliche Stoffwechselwirkungen. Sie bewirken eine Mobilisierung von Glucose aus Leberglykogen, eine Steigerung der Gluconeogenese und eine Freisetzung von Fettsäuren aus den Lipiddepots (12, 20, 71, 154). Glucagon setzt Glucose aus Leberglykogen frei und fördert die Gluconeogenese. Auch ein ausgeprägter lipolytischer Effekt ist vorhanden. Ebenso ist ein proteinkataboler Effekt mit Erhöhung der freien Aminosäuren nachweisbar (12, 71, 140).

Das Growth Hormone (GH), auch somatotropes oder Wachstumshormon genannt, hat eine proteinanabole Wirkung. Es steigert die Glucosekonzentration im Blut durch Förderung der Gluconeogenese und Hemmung der Glucoseaufnahme in der Peripherie. Es hemmt die Lipidsynthese und ist schwach lipolytisch wirksam. Über den Regelkreis GH → Hyperglykämie → Insulin → Hypoglykämie → GH ist das Hormon an der Regulation der Insulinfreisetzung beteiligt (12, 71, 136). Das bei Senkung des Perfusionsdrucks im Vas afferens und bei Stress (175) vom juxtaglomerulären Apparat freigesetzte Renin führt zu einer enzymatischen Abspaltung des stark vasopressorisch wirksamen Angiotensin II aus der Globulinfraktion des Blutplasmas. Angiotensin II steigert den Blutdruck und somit die Nierenperfusion. Gleichzeitig wird die Sekretion von Aldosteron angeregt, was eine verstärkte renale Rückresorption von Natrium und Wasser und eine Sekretion von Kalium zur Folge hat (12, 29, 71, 137, 140, 170). Die Ausschüttung von Aldosteron wird zum Teil auch durch ACTH kontrolliert (12, 140).
Das Antidiuretische Hormon stellt den wichtigsten Regulationsmechanismus des Organismus zur Aufrechterhaltung des Wassergehalts dar. Es wird bei Hypovolämie, aber auch bei Narkose- und Operationsstress (114), vom Hypophysenhinterlappen sezerniert, steigert die Wasser permeabilität des distalen Nierentubulus und der Sammelrohre und fördert damit die Rückresorption. ADH vermindert das Urinvolumen und führt zu einer Wasserretention und Plasmaverdünnung (12, 29, 71, 113, 170).

d) Wirkungen der Narkotika

Die heutigen Narkotika modifizieren die im Stress stattfindende Hormonfreisetzung (71, 113, 140). Sie haben neben ihrer narkotischen Wirkung auch einen Einfluß auf den Stoffwechsel, auf das Herz-Kreislauf-System, auf die Lungen-, Leber- und Nierenfunktion und besitzen teilweise spezifische Nebenwirkungen (50, 76, 151).

Im folgenden soll die Wirkung der üblicherweise benutzten Narkotika auf das Endokrinium und den Stoffwechsel beschrieben werden.

Die präoperative Sedierung mit Thalamonal^{R} (Dehydrobenzperidol und Fentanyl) oder Diazepam führt über Vermeidung von Angst- und Schmerzreaktionen zu einem abgeschwächten Cortisol- und Katecholaminanstieg (71, 113). Intraoperativ bewirken die in der Neuroleptanalgesie benutzten Substanzen Dehydrobenzperidol und Fentanyl bei ausreichender Dosierung eine Dämpfung der Sympathicusaktivierung (27, 76), die jedoch einen gewissen Katecholaminanstieg nicht verhindert kann (55, 115). Barbiturate, die häufig zur Narkoseeinleitung benutzt werden, beeinflussen selbst den sympathischen Tonus nicht und führen bei einem Trauma zu einem geringeren Anstieg der Katecholamine (13, 19, 22, 28). Halothan hemmt die Freisetzung körpereigener Katecholamine (55, 113, 124); andererseits ist bekannt, daß Halothan das Myokard für Katecholamine sensibilisiert (13, 86). Sowohl in der Neuroleptanalgesie als auch in Halothan- und Barbiturat-Lachgas-Narkosen ist eine Erhöhung des Blutglucosespiegels zu beobachten. Ursache dafür ist die trotz Narkotika bestehende Sympathicusaktivierung, d.h. überwiegen insulinantagonistischer Hormone mit daraus folgender herabgesetzter Glucoseaufnahme in die Zellen, einer Steigerung der Glykogenolyse und der Gluconeogenese (19, 20, 28, 105, 122, 131, 132, 133, 147).

Im Fettstoffwechsel stellen sich bei Anwendung von Narkotika ebenfalls beträchtliche Änderungen dar: Es kommt zu einem Abfall des Cholesterins und der Triglyceride (111, 132, 133, 168, 169) und zu einem Anstieg des Glycerins und der freien Fettsäuren (20, 131, 132, 169). Für den Cholesterinabfall dürften die in allen Narkosen auftretende Plasmaverdünnung (132, 133), ein erhöhter Verbrauch von Cholesterin für die Synthese der Nebennierenhormone (132, 133) und eine Konkurrenz der $NADPH_2$-

verbrauchenden Cholesterinsynthese mit der ebenfalls $NADPH_2$-abhängigen Barbiturat- und Halothanmetabolisierung verantwortlich sein (168, 169). Für den in der NLA und unter Halothan festgestellten Abfall der Triglyceride könnte neben einer Plasmaverdünnung eine gesteigerte Aktivität der intravasalen Lipoproteinlipase die Ursache sein (20, 132). Die Steigerung der freien Fettsäuren ist Anzeichen einer hormonell gesteigerten Lipolyse (20, 131, 132, 169) und möglicherweise einer Hemmung der Aufnahme von Fettsäuren in die Organe durch das Narkosemittel (169).

Neben der schon erwähnten, durch Stress induzierten proteinkatabolen Stoffwechsellage, welche zu einer Abnahme der Plasma-, später auch der Muskelproteine und einer Mobilisierung von Aminosäuren zur Gluconeogenese führt, dürften Narkotika keine spezifischen Effekte auf den Proteinstoffwechsel haben (71, 133).

Halothan hat eine kardiodepressive Wirkung und senkt den peripheren Gefäßwiderstand. Der Blutdruck fällt ab (13, 86). Ähnliches gilt für in der Narkose benutzte Barbiturate, wobei allerdings der periphere Widerstand z. B. unter Thiopental oft ansteigt (28).

Dehydrobenzperidol hat eine Senkung des peripheren Widerstands und einen Blutdruckabfall zur Folge (27, 76).

Die Gefahren der drei erwähnten Narkotika liegen in einer Abnahme der Myokardkontraktilität und des Blutdrucks (3, 157). Es kann sich daraus eine Minderperfusion und ein Sauerstoffmangel in wichtigen Organgebieten und eine Acidose durch Produkte des anaeroben Stoffwechsels (Lactat) ergeben (13, 27, 28, 71, 116).

Viele Anaesthetika stehen im Verdacht, lebertoxisch zu sein. Für Barbiturate wurde eine Erhöhung des Gefäßwiderstands im Splanchnicusgebiet beschrieben (28), woraus möglicherweise eine Senkung der Leberperfusion (28, 116, 119, 169) und eine verminderte Resynthese von Glucose aus Lactat resultiert (71, 131). Durch Halothan bedingte Leberzellschäden treten in seltenen Fällen nach vorheriger Sensibilisierung und wiederholten Narkosen auf (30, 60, 71).

Es zeigten sich dann Erhöhungen des Bilirubins und der Serumtransaminasen sowie eine Beeinträchtigung der Synthese von Gerinnungsfaktoren und von Albumin (71). Die Neuroleptanalgesie wird allgemein als nicht leberschädlich angesehen (11, 27, 38, 138), es besteht aber ebenfalls eine erheblich verminderte Leberperfusion (119). Auch die Nierenfunktion und damit der Wasserhaushalt werden durch Operation und Narkose beeinflußt (71). So findet sich in Halothan-, Barbituratnarkosen, in abgeschwächtem Ausmaß in Neuroleptanalgesien ein ADH-Anstieg (71, 101, 114, 133). Es kann eine renale Vasokonstriktion bestehen (71). Es resultiert eine Senkung des renalen Plasmaflusses, der glomerulären Filtrationsrate und schließlich der Urinausscheidung, insbesondere, wenn in der Operation und Narkose nicht ausreichend infundiert wird (1, 28, 71, 101, 114).
Der direkte Einfluß der Narkotika auf die Elektrolytzusammensetzung des Plasmas ist nicht bedeutsam. Wohl wurde über leichte Kalium-Anstiege bei Halothan-Narkosen (160) und leichten Kalium- und Calcium-Abfall bei Anwendung von Barbituraten berichtet (28), gleichzeitig aber auch der Begriff einer "protective action" von Barbituraten auf die Konstanz der Ionenzusammensetzung geprägt (28). Kaliumspiegelerhöhungen durch Gabe von Succinylcholin wurden beobachtet (130). In Neuroleptanalgesien besteht eine auffallende Konstanz der Elektrolyte (127, 134). Gravierende Änderungen des Kalium- und Anorganischen Phosphatspiegels können jedoch durch Störungen des Säure-Basen-Haushalts verursacht werden (14, 61, 71, 85, 133). Eine frühzeitige Infusionstherapie verhindert Elektrolytverschiebungen (148).

Alle hier genannten Narkotika wirken durch eine Beeinflussung des Atemzentrums atemdepressiv (28, 71, 150); daraus resultiert eine Senkung des Sauerstoff-

Partialdrucks (pO_2) im Blut, eine Steigerung des Kohlendioxid-Partialdrucks (pCO_2) und eine Tendenz zur respiratorischen Acidose (71). Diese Störungen werden verhindert durch die bei praktisch allen Narkoseverfahren angewendete Intubation und künstliche Beatmung (156). Sie kann den Säure-Basen-Haushalt bei der oft praktizierten Hyperventilation in Richtung einer respiratorischen Alkalose verschieben (71). Durch eine Senkung der kardialen Auswurfleistung, durch Abnahme der Organperfusion bei absolutem oder relativem Volumenmangel, durch eine Hypoxie oder z. B. bei einem Diabetes mellitus kann es in der Narkose zu einer Anhäufung von anaeroben Stoffwechselprodukten wie Lactat und Ketonkörpern kommen, die eine metabolische Acidose verursachen (14, 50, 92, 97, 116, 127). Sowohl Acidose als auch Alkalose führen selbst wieder zu Stoffwechselveränderungen, z. B. im Elektrolythaushalt (14, 61, 71, 85, 133). In der Alkalose entsteht eine Hypokaliämie durch eine vermehrte intrazelluläre K^+-Aufnahme und renale Sekretion von K^+-Ionen im Austausch gegen Na^+- und H^+-Ionen (152). Der während einer respiratorischen Alkalose herabgesetzte pCO_2 steigert den Gefäßtonus im Gehirn; die Hirndurchblutung wird vermindert. Das kann bei durch Zerebralsklerose oder Hochdruck prädisponierten Patienten zu einer Gewebshypoxie führen, wenn die Hyperventilation erhebliche Ausmaße annimmt (71, 152). Die Sauerstoff-Dissoziationskurve wird in der Alkalose nach links verschoben, d.h. in Richtung auf eine schlechtere O_2-Abgabe im Gewebe (71, 81). Die Hypokaliämie begünstigt das Auftreten von Herzarrhythmien und eines paralytischen Ileus (71, 140, 152). Die Acidose, begründet entweder durch Anfall fixer Säuren im Stoffwechsel (metabolisch) oder durch mangelhafte Ventilation (respiratorisch), ist mit einer Hyperkaliämie vergesellschaftet (14, 85). Die Myokardkontraktilität und die Ansprechbarkeit von Herz und

Gefäßen auf endogene oder injizierte Katecholamine sind in der Acidose herabgesetzt (71, 97). Nierenversagen und Arrhythmien können folgen (71, 152).

Der direkte Einfluß von Narkotika auf die Blutgerinnung läßt sich schwer von Gerinnungsveränderungen trennen, die durch Blutverlust, Blut- und Volumenersatz und Stress hervorgerufen werden. Isolierte Untersuchungen über Halothan und Thiopental ergaben zu Narkosebeginn eine Abnahme, im weiteren Verlauf dann eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, beides im Bereich von ca. 10 %; relevante Einflüsse sind jedoch unwahrscheinlich (103), insbesondere bei der NLA (102).

e) Einfluß von Vorkrankheiten

Die Reaktionen auf ein Trauma und die entstehende Stoffwechsellage können durch Vorkrankheiten erheblich beeinflußt sein. Deshalb sollen kurz die möglichen Einflüsse einiger häufiger Krankheiten geschildert werden.
Leberschäden können zur Hypo- und Hyperglykämie führen und die Fähigkeit der Resynthese von Glucose kann vermindert sein (71). Ein charakteristisches Kennzeichen eines Leberschadens ist die Syntheseverminderung von Albumin und von Gerinnungsfaktoren (30, 139). Infolge der nachlassenden Entgiftungsfunktion kann das Blut-Ammoniak ansteigen; die Applikation von Arzneimitteln kann in dieser Situation zu einer weiteren Leberdekompensation Anlaß geben (30, 71, 139, 163).
Die labile Stoffwechselsituation beim Diabetes mellitus wird durch eine Operation und Narkose möglicherweise verschlechtert. Es drohen Hyperglykämie, Glucoseverarmung der Zellen und eine metabolische Acidose durch Ketonkörper. Bei zu großer Insulinzufuhr entstehen weitere Gefahren wie Hypoglykämie und Elektrolytstörungen (51, 139, 163).

Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma, Emphysem, chronische Bronchitis) haben evtl. schon vor der Operation eine Hypoxämie und Hyperkapnie. Das Atemzentrum reagiert nicht wie normal auf CO_2, sondern wird durch den niedrigen O_2-Wert gesteuert. Sauerstoffapplikation kann die Atmung deprimieren. Präoperativ besteht oft eine respiratorische, teilweise metabolisch kompensierte Acidose (107, 139).
Eine Niereninsuffizienz verlängert die Wirksamkeit vieler Medikamente und ist gekoppelt mit Elektrolytveränderungen, einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und einer Tendenz zur metabolischen Acidose (86, 97).

Eine Hypertonie und Herzinsuffizienz können die Stoffwechsel-Homöostase durch Abnahme der Myokardkontraktilität, plötzlichen Blutdruckabfall und Minderperfusion der Gewebe stören (71, 75, 163). Weitere Risikofaktoren wie Hyperurikämie, Hyperlipidämien, endokrine Erkrankungen usw. seien nur erwähnt.

f) Einflüsse der weiteren Therapie

Bei Operationen und Traumata kann es neben dem reinen Blutverlust zu einem Verlust von Flüssigkeit aus dem Wundgebiet und zu einer Ansammlung von Blut und Flüssigkeit im Wundgebiet (z. B. in Frakturhöhlen = third space) kommen (71, 140). Diese Faktoren sind zumindest teilweise verantwortlich für einen Verlust an intravasal zirkulierendem Volumen, von sauerstofftransportierenden Erythrozyten, von Blutpufferkapazität, Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten, Plasmaproteinen, Lipiden, Glucose und Elektrolyten (97). Diese Verluste, die durch Perspiratio insensibilis verlorene Menge und der tägliche Basisbedarf erfordern in der Narkose eine Therapie mit Glucose- und Elektrolytlösungen und evtl. mit Blutkonserven oder Plasmaersatzmitteln, welche ihrerseits den Gesamtstoffwechsel beeinflussen können (65, 71).

Bluttransfusionen sind durch ihre fast genau dem verlorenen Blut entsprechende Zusammensetzung indiziert bei der Therapie großer Blutverluste (15). Die Risiken liegen im Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen und in der Übertragung einer Hepatitis (15, 104). In ca. zwei Wochen alten Konserven findet eine beträchtliche Hämolyse statt, was eine Hyperkaliämie und einen Bilirubinanstieg nach sich ziehen kann (15, 88, 162). Außerdem ist der Gehalt an Thrombocyten und den Gerinnungsfaktoren V und VIII erheblich herabgesetzt (45, 52, 88, 89, 112, 149). Die zur Volumen- und Elektrolytsubstitution und zur parenteralen Ernährung zugeführten Infusionslösungen können die Hormonsekretion abschwächen, beispielsweise durch eine Hypovolämie- und Hypoglykämie-Prophylaxe (148). Andererseits wirken sie durch ihre Inhaltsstoffe stoffwechselverändernd. An wesentlichen Bestandteilen seien nur der Eiweißgehalt von Plasmaproteinlösungen, der Glucose- und Elektrolytgehalt in den Basis-Infusionslösungen, die Pufferkapazität von Bicarbonatinfusionen und nicht zuletzt das Wasser selbst genannt. Folgen sind u. a. eine Plasmaverdünnung mit Abfall von Hämoglobin- und Hämatokritwert (53), eine Steigerung der Urinproduktion und eine leichte Abnahme der Gerinnungsfähigkeit, z. B. durch Dextran (34, 65, 71, 103, 112). Intraoperativ kommen häufig Diuretika (Mannit, Sorbit, Furosemid) zur Anwendung, um ein Nierenversagen frühzeitig zu verhindern. Diese Diuretika bewirken eine Verminderung des zirkulierenden Volumens, eine Zunahme der Urinproduktion mit Verlust von Natrium-, Chlorid- und Kaliumionen (32).

Vor, während und nach Operationen sind mehrere Aspekte der Blutgerinnung von Bedeutung. Blutgerinnungsstörungen können thrombocytär (45) oder durch Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren verursacht sein, welcher z. B. durch Leberkrankheiten, Vitamin K-Mangel oder auch durch angeborene Enzymdefekte (Hämophilie) entsteht.(45).

Durch Trauma und Schock (45, 51, 123, 148) wird das Gerinnungssystem aktiviert, so daß eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (90, 112, 118) resultieren kann. Die Fibrinolyse ist möglicherweise reaktiv (sekundär) gesteigert (34, 71, 89, 148). Eine Hyperfibrinolyse (primär) tritt auch bei Operationen an Organen mit fibrinolytischer Aktivität (Prostata, Lunge, Uterus, Meningen) auf (45, 71, 89), aber auch nach Massivtransfusionen (89). Die DIC, die primäre und sekundäre Hyperfibrinolyse und die lokalen Blutgerinnungsprozesse im Wundgebiet bedingen einen Verbrauch von Gerinnungspotential, wodurch eine Verbrauchskoagulopathie (89, 90, 112, 118) entstehen kann. Ein therapeutisches Eingreifen ist besonders wichtig, da, wie schon oben erwähnt, Infusionslösungen und Plasmaexpander eine weitere Alteration des Gerinnungssystems bewirken und durch (älteres) Konservenblut eine nur unzureichende Substitution stattfindet (s.o.).
Heparin ist indiziert zur Prophylaxe und Therapie von Verbrauchskoagulopathien (45, 89, 118). Thrombocyten und Gerinnungsfaktoren müssen manchmal durch Frischblut, Frischplasma oder spezielle Konzentrate ersetzt werden (45, 89). Bei nachgewiesener primärer Hyperfibrinolyse sollten Antifibrinolytika gegeben werden (45, 89, 118).
Während einer Operation und Narkose sind noch zahlreiche weitere Pharmaka von Bedeutung, z. B. blutdrucksenkende Mittel, Relaxantien, Digitalis, Antiarrhythmika und Sympathomimetika, welche entweder vom Patienten schon vor der Operation regelmäßig eingenommen wurden oder während der Narkose erstmals gegeben werden mußten. Ein näheres Eingehen auch auf diese würde den Rahmen dieser Betrachtung sprengen.

III. Versuchsbeschreibung

a) Charakterisierung der Patienten

Im Rahmen der Fragestellung, Stoffwechseleffekte langer Narkosen zu untersuchen, wurden Patienten berücksichtigt, die sich langer Eingriffe im HNO- und Neurochirurgie-Gebiet unterziehen mußten. Insgesamt wurden 40 Patienten, 13 weibliche und 27 männliche, untersucht. Ihr Durchschnittsalter betrug 49,2 Jahre und sie wurden aus folgender Indikation operiert: 22 mal lag ein Tumor im Larynx-Pharynx-Bereich vor, der meist eine Laryngektomie u. U. mit Neck-Dissection erforderlich machte. In acht Fällen handelte es sich um andere Tumor-Operationen in der HNO-Klinik, z. B. Nasen-Rachen-Fibrome oder Parotistumoren. In der Neurochirurgie wurden acht Aneurysma-Operationen und zwei Hirntumor-Operationen durchgeführt. In der Anamnese der Patienten tauchten folgende Begleiterkrankungen auf: Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz 6 mal, Hypertonie 13 mal, ein Leberschaden 3 mal, Stoffwechselstörungen wie Diabetes o. ä. 3 mal, verschiedene andere Vorkrankheiten 6 mal. Die Narkosen dauerten im Durchschnitt 7 Stunden 29 Minuten, die kürzeste 4 Stunden 45 Minuten, die längste genau 12 Stunden.

b) Narkoseführung

Am Vorabend erhielten die Patienten einen Tranquilizer, wie Diazepam (Valium^{R}) oder ein Schlafmittel (z. B. Medomin^{R}). 38 Patienten wurden am Operationstag mit Atropin und Thalamonal^{R}, einer nur mit Atropin prämediziert, einmal fehlen diesbezügliche Angaben im Narkoseprotokoll.

Es kamen folgende Narkoseverfahren zur Anwendung:

1. Neuroleptanalgesie (NLA)	bei 28 Patienten
2. NLA + Halothan	bei 6 Patienten
3. NLA + Ethrane	bei 2 Patienten
4. Thiopental-N_2O-Halothan, evtl. mit Fentanyl^R	bei 4 Patienten

Zur Verkürzung der Einleitungszeit in der NLA wurde Thiopental (Trapanal^R) oder Etomidate (Hynomidate^R) gegeben. Die Patienten wurden relaxiert, intubiert und maschinell beatmet. Sie erhielten N_2O:O_2-Gemische (2:1 l/min). Einige Patienten kamen bereits tracheotomiert zur Operation. Es wurden, teilweise kombiniert, folgende Muskelrelaxantien verwendet:

Suxamethonium (Lysthenon^R)	bei 36 Patienten
Pancuronium (Pancuronium "Organon"^{R})	bei 34 Patienten
Diallylnortoxiferrin (Alloferin^R)	bei 7 Patienten

Bei Narkoseende waren die Patienten im allgemeinen wach und ansprechbar. Einige wurden anschließend noch für einige Stunden, maximal jedoch bis zum folgenden Morgen, assistiert beatmet.

Der durchschnittliche Blutverlust betrug 2,24 Liter, die Urinausscheidung 1,48 Liter. Folgender Volumenersatz und folgende Basisinfusion wurde durchgeführt (im Mittel):

Blutkonserven	1,85 Liter
Plasma, Plasmaersatzmittel	0,59 Liter
Glucose-, Lävuloselösung (5 %)	0,18 Liter
Elektrolytlösungen, Lösungen mit 2,5 % Glucose und 0,45 % NaCl	3,95 Liter

Insgesamt wurden pro Patient folgende Elektrolytmengen während der Narkose verabreicht:

Natrium	414 mval
Kalium	17,4 mval
Chlor	378 mval
Calcium	6,4 mval

Die Eiweißzufuhr betrug im Mittel pro Operation 133 g, wobei der Eiweißgehalt einer Blutkonserve mit 35 g angenommen wurde (112), eine Plasmakonserve enthielt 12,5 g. Im Durchschnitt wurden 4 mval Bicarbonat zur Pufferung gegeben. Eine künstliche Blutdrucksenkung mit Natrium-Nitroprussid erfolgte 14 mal, dabei wurden durchschnittlich 64 mg verbraucht, die durchschnittliche Dauer der Senkung betrug 2 Stunden 13 Minuten. Oft wurde die Gabe weiterer Pharmaka erforderlich. Die Häufigkeit ihrer Anwendung wird aus der folgenden Aufstellung deutlich:

Furosemid (Lasix^{R})	15 mal
Osmotische Diuretika (Mannit, Sorbit)	9 mal
Heparin (Liquemin^{R})	7 mal
Hydergin^{R}	11 mal
Aminophyllin (Euphyllin^{R})	2 mal
Dexamethason (Fortecortin^{R})	5 mal
andere Corticosteroide	2 mal
Barbiturate (Luminal^{R})	2 mal
Antibiotika	4 mal
Lokalanaesthetika	2 mal
Digitalis	10 mal
Antiarrhythmika	2 mal
Atropin	9 mal
Sympathomimetika (Effortil^{R})	3 mal
Antifibrinolytika	1 mal

c) Untersuchte Parameter und Entnahmebedingungen

Folgende Werte wurden bestimmt:

1.) Parameter des Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels: Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Ges.-Eiweiß, Albumin.
2.) Leberwerte: Es wurden Untersuchungen der Enzyme SGOT, SGPT, γ-GT, LDH, Alkalische Phosphatase sowie von Gesamt-, Direktem und Indirektem Bilirubin vorgenommen.
3.) Nierenfunktion: Es wurden Harnstoff-N, Harnsäure und Kreatinin bestimmt.
4.) An Elektrolyten wurden Natrium, Kalium und Calcium gemessen; auch das Anorganische Phosphat wurde dieser Gruppe zugeordnet.
5.) Spurenelemente: Es wurden Bestimmungen des Eisen- und Kupferspiegels durchgeführt.
6.) Hämoglobin- und Hämatokritwert.
7.) Zur Analyse des Gerinnungssystems wurde die Thrombocytenzahl, die Thromboplastinzeit (Quick), die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thrombinzeit ermittelt.
8.) Die Blutgase pO_2 und pCO_2 sowie der pH-Wert wurden analysiert und mit Hilfe dieser Werte Base-Excess und Standard-Bicarbonat nomographisch bestimmt.

Blutentnahmen erfolgten vor Narkosebeginn, nach vier Stunden, - bei länger als acht Stunden dauernden Narkosen nach acht Stunden -, und bei allen Patienten zu Operationsende. Dieses wurde mit der letzten Hautnaht gleichgesetzt, so daß die letzte Abnahme noch in Narkose und unter Beatmung stattfand.
Vor Narkosebeginn wurde für die Bestimmung der Blutgase Blut nach Stichinzision aus dem mit Finalgon^R hyperämisierten Ohrläppchen in heparinisierte Plastikkapillaren aufgefangen, die mit Plastikmasse verschlossen wurden.

Intraoperativ wurde entweder Blut aus einer liegenden Arterienkanüle oder durch Punktion der Arteria femoralis gewonnen und in heparinisierten 2 ml-Spritzen bis zur Messung aufbewahrt; die Analyse erfolgte in allen Fällen mit Hilfe eines AVL-Gas-Check-Analysator.

Das Blut für die Untersuchung aller übrigen Parameter wurde entweder arteriell oder venös entnommen:
20 ml wurden in Plastikröhrchen aufgefangen, anschließend nach ca. 30 Minuten für 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Das so gewonnene, überstehende Serum wurde in Transportröhrchen pipettiert, verschlossen, eingefroren und wenige Tage später im SMA 12/30- und SMA 6/60-Autoanalyzer und im Eppendorf-Enzymautomat 5010 der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg untersucht. Bei einigen eingefrorenen Seren wurde im Labor der Medizinischen Universitätsklinik zusätzlich eine Bestimmung von Gesamt-, Direktem und Indirektem Bilirubin vorgenommen.
Die Gerinnungsparameter wurden aus 9 ml Blut bestimmt, welchem 1 ml 3,8%-iger Citratlösung zugesetzt war.
Die Analysen wurden vom Gerinnungslabor der Medizinischen Universitätsklinik entweder sofort oder nach Zentrifugieren und Einfrieren durchgeführt.
Zur Bestimmung von Hb und Hk wurde Blut in mit Na-EDTA präparierten Röhrchen aufgefangen und anschließend im Coulter Counter analysiert.

d) Methodenbeschreibung

Da die Methoden der hier durchgeführten klinisch-chemischen Analysen in später erwähnten Arbeiten schon eingehend beschrieben wurden, sollen hier nur die zugrundeliegenden Prinzipien kurz erläutert werden.

Der SMA 12/30-Autoanalyzer bestimmt vollautomatisch die folgenden Parameter (nach 129):

1. Gesamtcholesterin: Cholesterin bildet mit Essigsäureanhydrid, konzentrierter Essigsäure und konzentrierter Schwefelsäure einen Farbstoff, der bei 630 nm kolorimetrisch meßbar ist (70, 94, 159, 172).
2. Calcium: Enteiweißung des Serums durch Dialyse, mit Kresolphthalein entsteht ein bei 580 nm kolorimetrisch erfaßbares Komplexion (44, 82).
3. Anorganisches Phosphat: Dialyse gegen Schwefelsäure, nach Zugabe von saurer Ammoniummolybdatlösung und Reduktion der entstehenden Phosphormolybdänsäure durch Zinkchlorid-Hydrazin Kolorimetrie bei 660 nm (35, 74, 83).
4. Bilirubin: Coffein-Natriumbenzoat, diazotierte Sulfanilsäure und Bilirubin ergeben nach Zugabe von Fehling II-Lösung einen blauen Komplex, Kolorimetrie bei 600 nm (47, 79).
5. Albumin: Kolorimetrie des Komplexes von Albumin mit 2,4-Hydroxyazobenzolbenzoesäure (108, 110, 135).
6. Gesamteiweiß: Biuret-Reagenz bildet einen blauschwarzen Komplex mit allen Proteinen, dann kolorimetrische Messung bei 550 nm (173).
7. Harnsäure: Dialyse der Harnsäure gegen Natriumchlorid-Lösung, Cu^{++}-Ionen werden zu Cu^{+}-Ionen reduziert, die nach Reaktion mit Bathocuproindisulfonsäure einen bei 480 nm meßbaren Komplex bilden (96, 106).
8. Harnstoff-N: Bei 95 ^{o}C und in schwach saurem Milieu bildet Harnstoff-N mit Diacetylmonoxim in Gegenwart von Eisen^{+++}-Chlorid einen Komplex, Kolorimetrie bei 520 nm (99).
9. Glucose: Dialyse gegen Natriumchlorid, Reduktion Cu^{++}- zu Cu^{+}-Ionen, mit Neocuproinhydrochlorid entsteht ein Chelatkomplex mit einem Absorptionsmaximum bei 460 nm, das eine kolorimetrische Bestimmung ermöglicht (9).

10. Lactatdehydrogenase (LDH): LDH ist durch die Reduktion von INT (2-(4 Jodphenyl)-3-(4 Nitrophenyl)-5 phenyltetrazoliumchlorid) zu Formazan zu bestimmen, das bei 550 nm photometriert wird (68, 171).
11. Alkalische Phosphatase (AP): AP setzt aus Phenylphosphat-dinatriumsalz Phenol frei, das mit Aminoantipyrin und Ferricyanid als Komplex bei 505 nm kolorimetrisch gemessen wird (98).
12. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT): Die SGOT katalysiert die Reaktion von Asparaginat und α-Ketoglutarat zu Oxalacetat und Glutamat. Oxalacetat wird gegen Citratpuffer dialysiert, mit Azoene Fast Red entsteht ein Farbkomplex, dann Photometrie bei 460 nm (129).

Der SMA 6/60-Autoanalyzer der Firma Technicon führt folgende Bestimmungen durch (nach 129):
1. Natrium: Flammenphotometrie, Vergleich mit einem Lithiumstandard (129, 167).
2. Kalium: Flammenphotometrie, wie oben (129, 167).
3. Kreatinin: Kreatinin bildet mit Pikrinsäure einen roten Farbstoff, dessen Extinktion photometrisch gemessen wird (18, 128).
4. Eisen: Nach Freisetzung aus der Transferrinbindung und Dialyse gegen Ferrozinzugabe von Natriumacetat und Photometrie des Ferrozin-Chelats bei 560 nm (43, 164).
5. Kupfer: Mit Salzsäure wird Kupfer aus der Coeruloplasminbindung freigesetzt. Nach Dialyse gegen Natriumchlorid bildet sich mit Oxalyldihydroxid ein Farbkomplex, dann Photometrie bei 560 nm (129, 167).
6. Triglyceride: Zunächst Extraktion mit Isopropanol, Glycerin wird durch Umesterung mit Natrium-Ethoxid freigesetzt, mit Natrium-Perjodat zu Formaldehyd oxidiert und es entsteht mit Acetylaceton Diäthyldihydrolutidin. Es folgt die photometrische Bestimmung bei 415 nm (158).

Der Eppendorf-Enzymautomat 5010 bestimmt die Enzymaktivitäten von (nach 129):

1. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT): Die GPT katalysiert die Reaktion: L-Glutamat + Pyruvat $\rightleftharpoons$ L-Alanin + α-Ketoglutarat; es folgt die Reaktion: Pyruvat + $NADH_2 \rightleftharpoons$ L-Lactat + NAD^+. Die Abnahme von $NADH_2$ wird photometrisch bei 366 nm gemessen und ist proportional der GPT-Aktivität (128, 176).
2. γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT): Von γ-Glutamyl-p-nitranilid wird der Glutamylrest auf Glycylglycin übertragen, das frei werdende p-Nitranilin ist photometrisch meßbar und der γ-GT-Aktivität proportional (128, 166).

Im Coulter Counter werden Hb- und Hk-Wert bestimmt:
1. Hämoglobin: Nach Umwandlung in Cyanhämiglobin mittels Kalium-Ferricyanid und Kaliumcyanid wird der Hämoglobingehalt bei 540 nm photometrisch bestimmt (21, 128, 129).
2. Hämatokrit: Der Hämatokritwert, der den prozentualen Anteil der Zellen am Gesamtblutvolumen ausdrückt, ergibt sich näherungsweise aus der Gleichung: Hämatokrit = Anzahl der Erythrozyten x mittleres Zellvolumen. Die beiden letzten Faktoren werden im Coulter Counter elektronisch bestimmt, da die Zugabe eines bestimmten Erythrozytenvolumens zu einer Elektrolytsuspension eine Widerstandsänderung hervorruft, die durch empfindliche Elektroden meßbar ist (21, 128, 129).
Es wurden in der Medizinischen Universitätsklinik folgende gerinnungsanalytische Untersuchungen vorgenommen:
1. Thromboplastinzeitbestimmung (Quick-Test): Citratplasma wird mit einem Überschuß an Gewebefaktor III und Ca^{++} versetzt. Die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung wird gemessen und mit einer Eichkurve verglichen, die aus Plasma gesunder Spender entwickelt wurde, so daß das Ergebnis in Prozent des Normalwertes angegeben wird (6, 128).
2. Partielle Thromboplastinzeit (PTT): Das PTT-Reagens ist ein Phospholipid, das dem beim Ablauf der endogenen Gerinnung aus Thrombocyten freigesetzten Plättchenfaktor 3 entspricht. Die Zeit zwischen Zugabe von PTT-Reagens und

Ca^{++} und dem Gerinnungseintritt wird gemessen (4, 128).
3. Thrombinzeit: Citratplasma wird mit Thrombinlösung versetzt und die Zeit bis zur Gerinnselbildung gestoppt. Auf diese Weise ist eine Analyse der 3. Phase der Gerinnung möglich (5, 128).
4. Thrombocyten: Die Erythrozyten werden durch eine hypotone Procain-NaCl-Lösung hämolysiert, die Thrombocyten anschließend in einer Neubauer-Zählkammer ausgezählt (128).
Im Labor der Medizinischen Universitätsklinik wurde bei zehn Patienten Direktes, Indirektes und Gesamtbilirubin ermittelt:
1. Gesamtbilirubin: Nach Zugabe eines Accelerators (Coffein + Natrium-Acetat, Methanol) bilden Indirektes und Direktes Bilirubin nach Zugabe diazotierter p-Aminobenzolsulfonsäure und FehlingII-Lösung einen blauen, bei 578 nm photometrisch bestimmbaren Farbstoff (128).
2. Direktes Bilirubin: Prinzip wie oben, jedoch ohne Acceleratorzugabe, so daß plasmaproteingebundenes Indirektes Bilirubin nicht mitreagiert (128).
3. Indirektes Bilirubin ergibt sich aus der Differenz zwischen Gesamt- und Direktem Bilirubin (128).
Die Blutgase wurden mit Hilfe eines AVL-Gas-Check-Analysator 937 gemessen, der die elektrochemisch ermittelten Werte digital anzeigt:
1. pH-Wert: Messung durch ein Elektrodenpaar aus Kalomel- und Glaselektrode, H^+-Ionen bewirken einen pH-Wert-proportionalen Stromfluß (2, 54, 128).
2. pCO_2: Eine Severinghaus-Elektrode mißt den pH-Wert einer Elektrolytlösung, der durch einströmendes CO_2 verändert wird. Durch Zweipunkt-Eichung mit definierten CO_2-Partialdrücken ist der aktuelle pCO_2 des Blutes an der pH-Skala zu ermitteln (2, 54).

3. pO_2: Sauerstoffmoleküle, die an eine Platinelektrode gelangen, erzeugen einen elektrischen Strom, der dem Sauerstoffpartialdruck des umgebenden Mediums, in diesem Falle Blut, proportional ist (2, 54).
4., 5. Base-Excess und Standard-Bicarbonat wurden unter Zugrundelegung von pCO_2, pH- und Hämoglobinwert nomographisch ermittelt (54, 156).

e) Statistische Auswertung

Sämtliche erhaltenen Ergebnisse, die Personaldaten wie Alter, Diagnose, Geschlecht, Vorkrankheiten sowie Angaben über Narkoseführung und Medikation wurden aus Analysen- und Narkoseprotokollen auf Lochkarten übertragen und im Rechenzentrum der Universität Würzburg auf der Rechenanlage Telefunken TR 440 ausgewertet. Bei einigen Variablen wurden Zählungen durchgeführt, z. B. zur Ermittlung der Häufigkeit von Diagnosen, Narkosen und Medikamentenapplikation. Sämtliche anderen Variablen wie Blutverlust, Urinmenge, Blutersatz usw. sowie sämtliche Analysenergebnisse wurden zunächst auf eventuelle, übertragungsbedingte "Ausreißer" durch Kontrolle der Minimal- und Maximalwerte jeder Variablen überprüft. Sodann wurden Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ ermittelt. Entsprechend den Entnahmezeiten wurden die Ergebnisse der einzelnen Laboruntersuchungen in fünf Gruppen eingeteilt:
I = Mittelwert aller 40 Patienten zu Narkosebeginn.
II = Mittelwert aller Patienten nach vier Stunden.
III = Mittelwert bei Op.-Ende bei den 30 Patienten, deren Narkose zwischen vier und acht Stunden dauerte.
IV = Mittelwert der verbliebenen zehn Patienten nach acht Stunden Narkosedauer.
V = Mittelwert der zehn verbliebenen Patienten mit Operationsende zwischen acht und zwölf Stunden.

Der zeitliche Verlauf von I bis V der wichtigsten Laborparameter wurde graphisch dargestellt (Abb. 1 - 5). Die Mittelwerte der jeweils aufeinander folgenden Abnahmezeiten wurden untereinander mit Hilfe des paarweisen Mittelwertvergleichs unter Anwendung des t-Tests auf die Wahrscheinlichkeit signifikanter Änderungen verglichen (39, 117, 126). Entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit p werden in den folgenden Ergebnis-Tabellen signifikante Änderungen der Mittelwerte zwischen den einzelnen Abnahmezeiten unterstrichen; und zwar ====== für $p < 0{,}005$, ------ für $p < 0{,}01$, - - - für $p < 0{,}025$ und ..... für $p < 0{,}05$.

IV. Ergebnisse

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse sind als Tabellen und in den Abbildungen 1 - 5 am Ende dieses Kapitels aufgeführt.

1. Energiestoffwechsel

Ein auffallender Befund ist, daß die Glucosekonzentration sich innerhalb der ersten vier Stunden auf ca. 200 mg/100 ml erhöht; anschließend bleibt sie nahezu konstant in diesem Bereich. Der Ausgangswert liegt an der oberen Normgrenze.
Der Cholesterinspiegel zeigt einen signifikanten Abfall um etwa 20 % nach vier Stunden Narkosedauer, im weiteren Verlauf der Operation treten nur noch geringe Schwankungen auf.
Die Triglyceride nehmen im Verlauf der Operation deutlich ab.
Die Gesamt-Eiweiß-Konzentration fällt in den ersten vier Stunden stark auf Werte unterhalb der Norm ab. Zum Operationsende nähert sie sich wieder der Norm.
Die Albumin-Konzentration verändert sich gleichartig mit der Gesamt-Eiweiß-Konzentration.

2. Leberwerte: Bilirubin, Enzyme

Es zeigt sich, daß die Werte für Gesamt-Bilirubin umso mehr ansteigen, je länger die Operation dauert. Dabei werden durchaus pathologische Werte erreicht. Direktes und Indirektes Bilirubin, welche bei 10 bzw. bei IV und V bei 5 Patienten zusätzlich bestimmt wurden, verhalten sich prinzipiell genau so wie Gesamt-Bilirubin, d. h. es findet ein kontinuierlicher Anstieg statt.
Das Direkte Bilirubin hat in den Ergebnissen am gesamten Bilirubinspiegel einen ziemlich konstanten Anteil von etwa 20 %.

Die Aktivität der SGOT bleibt während der gesamten Operationszeit fast unverändert.
Auch bei der SGPT und γ-GT ergeben sich keinerlei signifikante Änderungen.
Die LDH steigt mit zunehmender Operationsdauer statistisch signifikant um ca. 80 % an.
Bei der Alkalischen Phosphatase fällt ein statistisch signifikanter, wenn auch geringer Abfall nach vier Stunden auf; später treten nur noch geringe Schwankungen auf.

3. Nierenfunktion

Alle drei untersuchten Parameter zeigen nur unerhebliche Schwankungen in der Narkose; gelegentlich ist eine Tendenz zu einem geringfügigen Abfall feststellbar.

4. Elektrolyte

Natrium fällt nach vier Stunden um 3 mval/l ab. Die Werte liegen jedoch nahe an der unteren Grenze der Norm; die weiteren Schwankungen sind geringfügig und statistisch nicht signifikant.
Kalium hat ebenfalls einen relativ großen Abfall innerhalb der ersten vier Stunden zu verzeichnen. Ansonsten bleiben die Schwankungen gering.
Der Gesamt-Calciumgehalt des Plasmas vermindert sich ebenfalls am stärksten in den ersten vier Stunden, spätere Änderungen sind geringfügig.
Auch beim Anorganischen Phosphat findet sich ein starker Abfall in den ersten vier Stunden, später folgt ein leichterer Anstieg.

5. Spurenelemente

Der Gehalt an Eisen nimmt besonders in den ersten vier Stunden, aber auch im weiteren Verlauf stark zu.
Die Kupfer-Konzentration fällt in den ersten vier Stunden um etwa 20 % und bleibt dann etwa auf diesem Niveau.

6. Hämoglobin-, Hämatokritwert

Beide Werte verhalten sich nahezu parallel: Es tritt zunächst ein Abfall auf, d. h. nach vier Stunden ist der tiefste Wert erreicht, der im weiteren Verlauf wieder fast bis zum Ausgangswert ansteigt.

7. Gerinnung

Ein konstanter, erheblicher Thrombocytenabfall während der ersten vier Abnahmen wird deutlich. Aus technischen Gründen konnten nur die ersten vier Abnahmen analysiert werden.
Auch der Quick-Wert zeigt im Verlauf der Operation einen ziemlichen Abfall.
Die Partielle Thromboplastin-Zeit liegt bei IV und V im pathologischen Bereich. Die Streuung ist groß.
Die Thrombinzeit steigt bei IV und V ebenfalls auf pathologische Werte, wobei wiederum eine große Streuung auftritt.

8. Blutgase, Säure-Basen-Haushalt

Der pH-Wert steigt nach vier Stunden von 7,40 auf 7,46; dann gibt es nur noch geringe Schwankungen um diesen Wert.
Der pCO_2 fällt nach vier Stunden stark ab und zeigt lediglich bei V einen gewissen Anstieg, bleibt aber immer im Bereich der unteren Normgrenze.
Der Base-Excess-Mittelwert verändert sich in den ersten vier Stunden nur leicht in negative Bereiche, mit zunehmender Narkosedauer nimmt er wieder positive Werte an.
Das Standard-Bicarbonat fällt in den ersten vier Stunden leicht ab, danach erfolgt ein allmählicher Wiederanstieg.

Der pO_2 steigt in der Narkose unter der Gabe von 33 % Sauerstoff im Beatmungsgemisch an und ist besonders hoch am jeweiligen Operationsende (III und V). Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten oft schon mit 100 % O_2 beatmet.

Parameter Normalwert	I = Ausgangswert	II = 4-Stunden-Wert	III = Op.-Ende nach 4 bis 8 Stunden	IV = 8-Stunden-Wert	V = Op.-Ende nach 8 bis 12 Stunden
1) Energiestoffwechsel					
Glucose 65-110 mg/100 ml	110 ± 5	200 ± 11	192 ± 11	218 ± 24	218 ± 23
Cholesterin 150-300 mg/100 ml	209 ± 10	168 ± 10	169 ± 7	153 ± 14	157 ± 13
Triglyceride ♂<170, ♀<230 mg/100 ml	127 ± 9	109 ± 9	110 ± 10	85 ± 15	94 ± 15
Ges.-Eiweiß 6-8 g/100 ml	6,8 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,8 ± 0,1	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,2
Albumin ♂ 4,2-5,2, ♀ 3,9-5,0 g/100 ml	3,6 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1
2) Leberfunktion					
Ges.-Bilirubin 0,2-1,0 mg/100 ml	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2	2,1 ± 0,3
Dir. Bilirubin 0,0-0,3 mg/100 ml	0,08 ± 0,06	0,13 ± 0,16	0,17 ± 0,2	0,31 ± 0,25	0,45 ± 0,29
Indir. Bilirubin 0,2-1,0mg/100 ml	0,36 ± 0,21	0,58 ± 0,32	1,12 ± 0,54	1,43 ± 0,34	1,9 ± 0,42
SGOT 10-40 K.-U.	29,6 ± 1,5	27,3 ± 1,9	30,7 ± 4,5	27,7 ± 1,8	29,4 ± 2,4
SGPT ♂<30, ♀<19 mU/ml	12,4 ± 1,2	10,9 ± 1,0	13,3 ± 2,0	10,3 ± 1,1	10,4 ± 1,1
γ-GT ♂ 5-27, ♀ 4-17 mU/ml	26,4 ± 1,2	23,2 ± 3,0	23,0 ± 4,1	18,2 ± 3,1	18,7 ± 3,5

	I	II	III	IV	V
LDH 30-120 W.U.	102 ± 5	101 ± 6	140 ± 10	168 ± 11	184 ± 21
Alk. Phosph. 4-17 K.-A.U.	11,2 ± 0,5	9,2 ± 0,4	9,8 ± 0,6	8,9 ± 0,5	8,2 ± 0,5
3) Nierenfunktion					
Harnsäure 3,0-8,0 mg/100 ml	5,1 ± 0,3	5,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3	4,6 ± 0,5	5,0 ± 0,5
Harnstoff-N 10-20 mg/100 ml	13,9 ± 1,0	12,7 ± 0,8	12,8 ± 1,0	10,0 ± 1,2	10,1 ± 1,1
Kreatinin 0,7-1,4 mg/100 ml	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
4) Elektrolyte					
Natrium 135-145 mval/l	136,6 ± 1,2	133,6 ± 0,9	135,4 ± 0,6	132,5 ± 2,6	132,1 ± 1,9
Kalium 3,5-5,0 mval/l	4,29 ± 0,1	3,74 ± 0,1	3,85 ± 0,1	3,76 ± 0,3	3,87 ± 0,2
Calcium 8,5-10,5 mg/100 ml	9,3 ± 0,1	8,4 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,6 ± 0,3	8,4 ± 0,2
An. Phosphat 2,5-4,5 mg/100 ml	3,52 ± 0,1	2,59 ± 0,1	3,00 ± 0,1	2,76 ± 0,3	2,81 ± 0,3

5) Spurenelemente	I	II	III	IV	V
Eisen	105 ± 9	129 ± 10	149 ± 13	160 ± 20	156 ± 22
♂ 65-170, ♀ 50-170 µg/100 ml		.....			
Kupfer	146 ± 5	116 ± 4	113 ± 3	110 ± 9	118 ± 11
♂ 85-160, ♀ 100-185 µg/100 ml		==========			

6) Hb-, Hk-Wert					
Hämoglobin	13,3 ± 0,4	11,4 ± 0,3	11,8 ± 0,4	12,8 ± 0,6	12,6 ± 0,6
♂ 14-18g, ♀ 12-16g/100 ml		==========			
Hämatokrit	39,5 ± 1,0	33,5 ± 0,9	35,2 ± 1,1	37,7 ± 2,0	37,7 ± 1,8
♂ 42-52%, ♀ 37-47%		==========			

7) Gerinnung					
Thrombocyten	202 ± 12,0	179 ± 9	157 ± 10	127 ± 10	./. ± ./.
150 000 - 400 000/mm^3					
Quick-Wert	87,3 ± 4,1	78,9 ± 3,7	70,4 ± 3,5	61,9 ± 9,6	76,7 ± 13,5
70 - 100%					
PTT	38,0 ± 1,2	36,5 ± 0,9	38,4 ± 2,1	59,9 ± 10,8	56,5 ± 17,8
35 - 45 sec					
Thrombinzeit	19,1 ± 0,7	19,3 ± 0,6	22,9 ± 1,3	38,5 ± 11,6	26,6 ± 5,8
17 - 24 sec			==========	----------	

8) Blutgase, Säure-Basen-Haushalt

	I	II	III	IV	V
pH-Wert	7,40 ± 0,01	7,46 ± 0,01	7,45 ± 0,01	7,47 ± 0,02	7,44 ± 0,02
7,36 - 7,44		==========			
pCO_2	40,6 ± 1,1	31,2 ± 0,8	33,7 ± 1,34	32,0 ± 1,24	36,2 ± 1,8
35 - 45 mm Hg		==========			
Base-Excess	0,24 ± 0,66	-0,47 ± 0,56	- 0,03 ± 0,54	0,80 ± 0,88	0,95 ± 1,20
+2 - -2 mval/l Vollblut					
StBicarbonat	24,2 ± 0,6	21,5 ± 0,4	22,5 ± 0,5	22,7 ± 0,8	23,7 ± 1,1
22 - 26 mval/l Plasma					
pO_2	89,4 ± 4,4	122,3 ± 4,9	150,2 ± 11,9	100,8 ± 8,9	165,5 ± 30,3
90 - 95 mm Hg		==========	- - - - - - -	- - - - - - -	.....

Die verschiedenen Unterstreichungen in dieser tabellarischen Ergebniszusammenstellung entsprechen folgenden Irrtumswahrscheinlichkeiten (Signifikanzniveaus): ====== für $p < 0,005$, ----- für $p < 0,01$, - - - für $p < 0,025$ und ..... für $p < 0,05$.

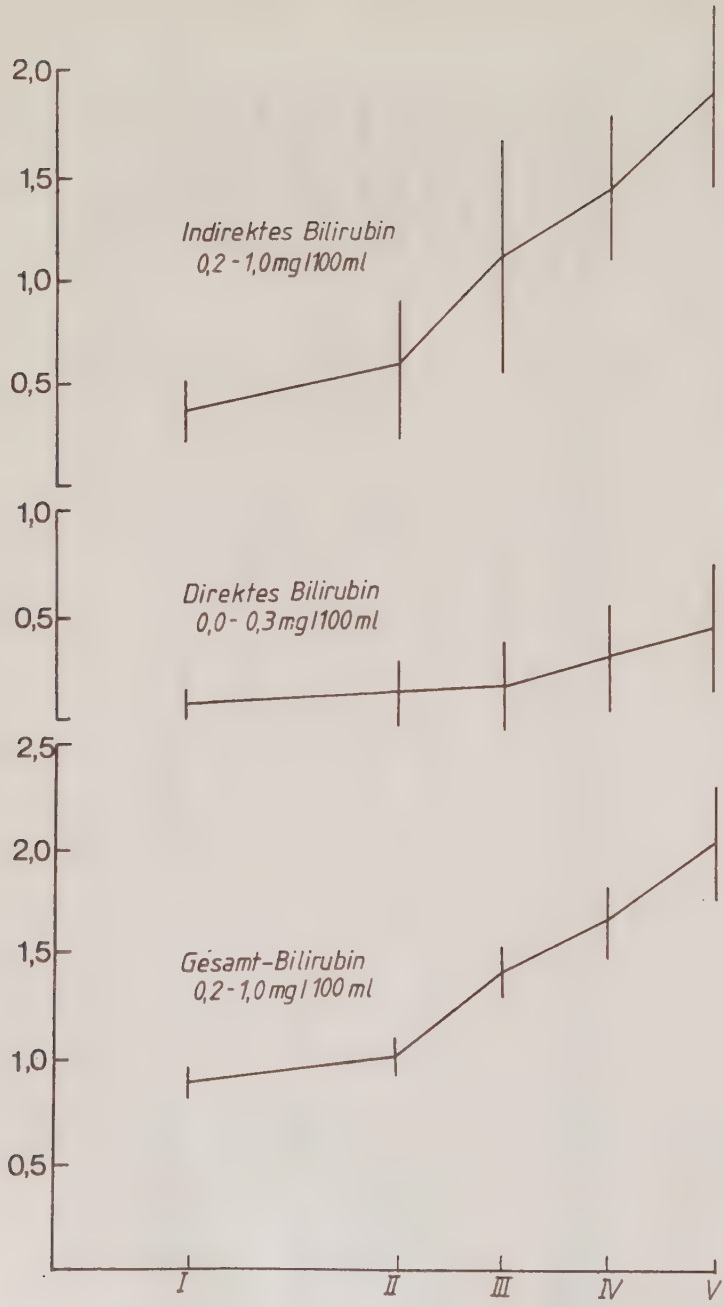

Abb. 1: Konstanter Anstieg von Gesamt-, Direktem und Indirektem Bilirubin

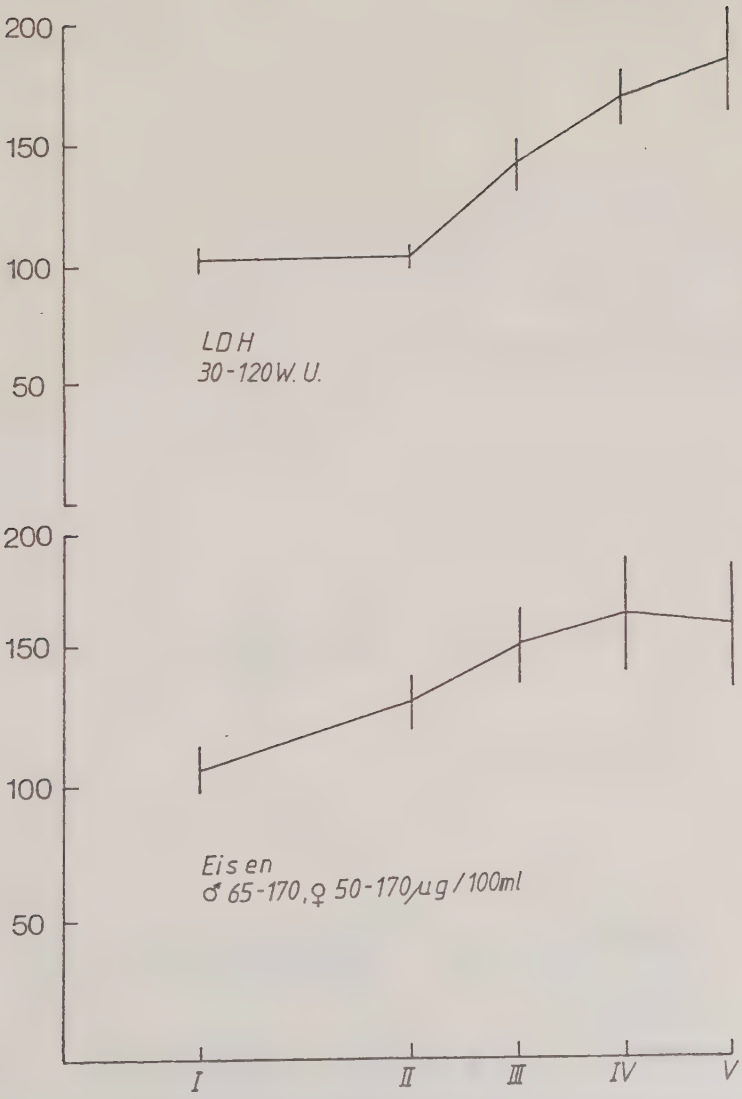

Abb. 2: Gleichartiger Anstieg des Eisenspiegels und der LDH-Aktivität

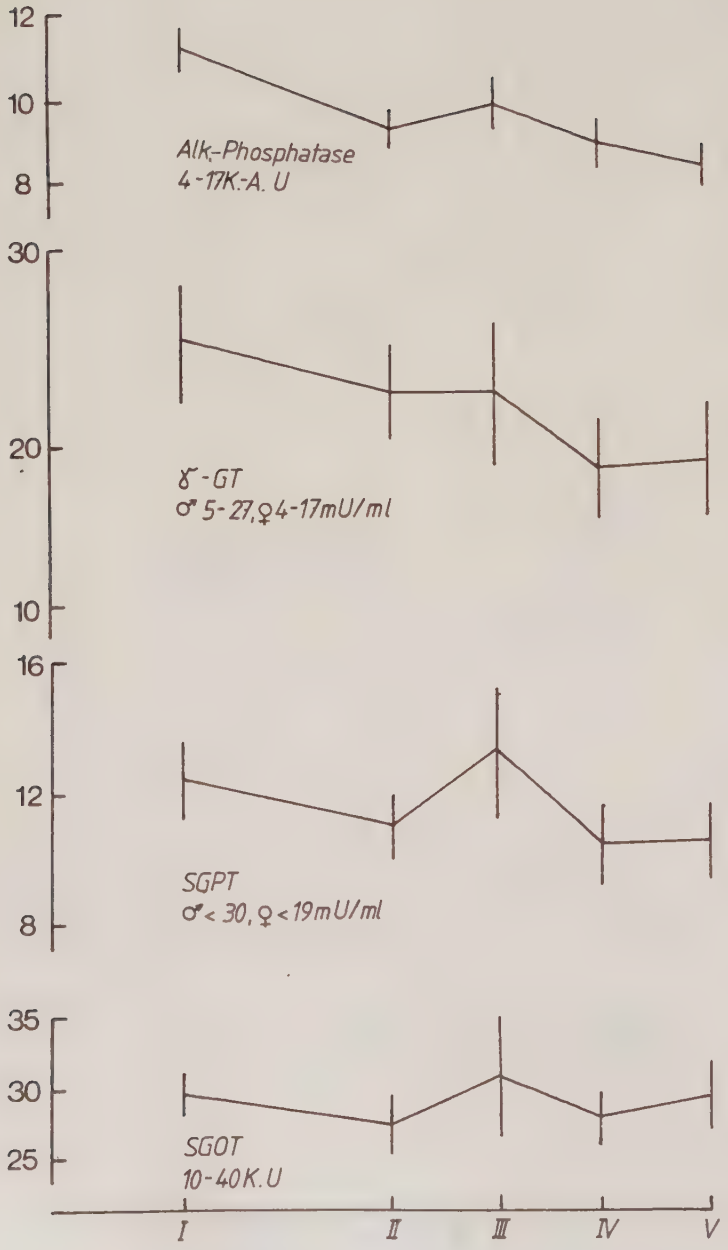

Abb. 3: Die Enzyme SGOT, SGPT, γ-GT und Alkalische Phosphatase bleiben im Normbereich

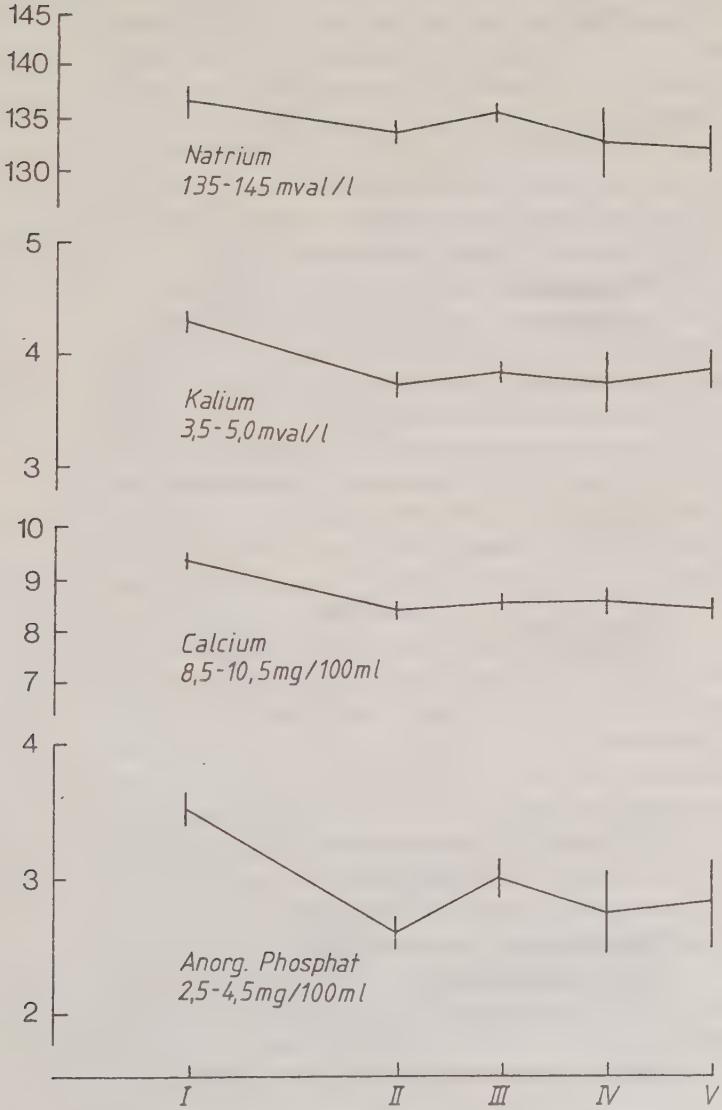

Abb. 4: Verlauf von Anorg. Phosphat, Calcium, Kalium und Natrium

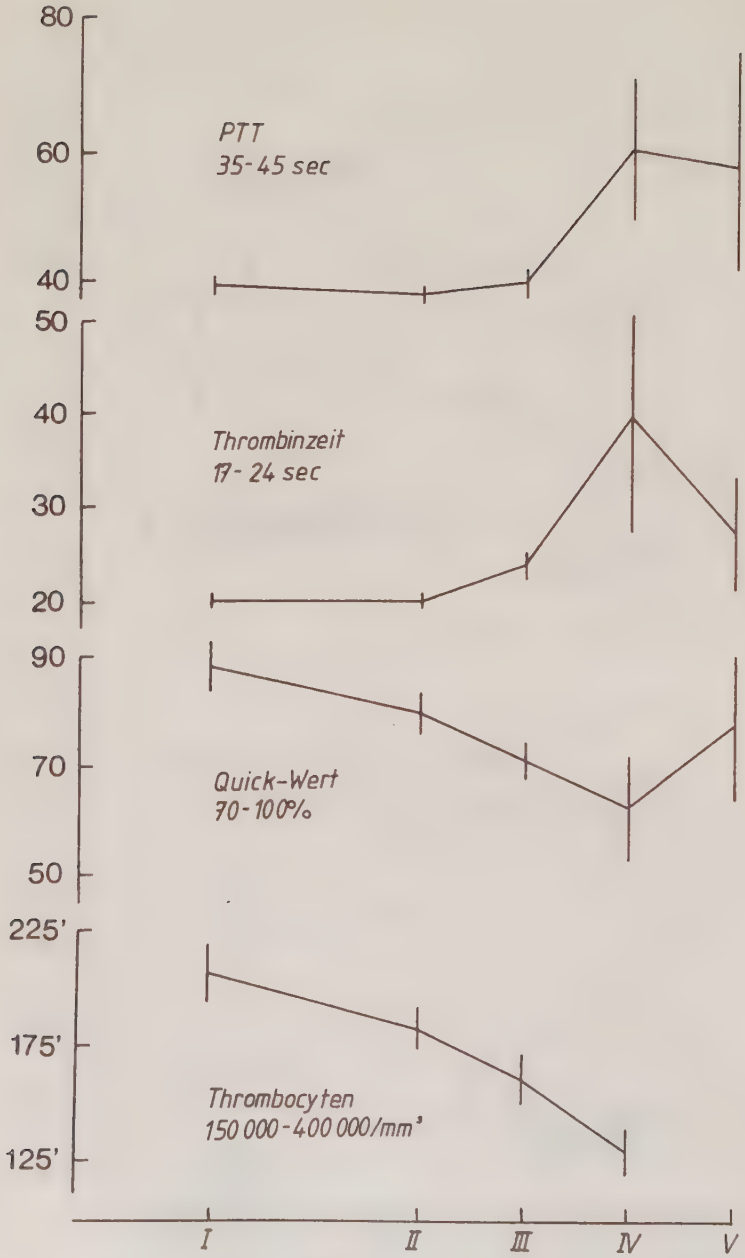

Abb. 5: Gerinnung: Thrombocyten, Quick-Wert, Thrombinzeit und PTT

V. Diskussion

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, daß im Energiestoffwechsel beträchtliche Veränderungen stattfinden. Der starke Anstieg der Glucosekonzentration beruht sicherlich zu einem Teil auf den therapeutisch verabreichten Glucosemengen. Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Neuroleptanalgesien, bei denen keine Glucose zugeführt wurde, ergaben jedoch ebenfalls Anstiege um ca. 50 mg% (31, 105). Auffällig ist, daß sich Blutzuckersteigerungen nicht bei der Narkoseeinleitung, sondern erst beim Einsetzen der eigentlichen Operationstätigkeit manifestieren (31). Dies deutet auf die Ursächlichkeit einer Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems bzw. insulinantagonistischer Hormone hin (19, 31, 71, 105, 132). Die Insulinsekretion ist während Operation und Narkose gleichbleibend (71, 136) oder sogar vermindert (144). Der entstehende relative bzw. absolute Insulinmangel hat eine verminderte Glucoseaufnahme in die Zellen, eine gesteigerte Glykogenolyse und eine verminderte Glykolyse zur Folge (12). Auch eine Hemmung der Glykolyse durch Halothan wurde zur Erklärung der Blutzuckersteigerung in Erwägung gezogen (133).

Für die Abnahme des Cholesterinspiegels lassen sich mehrere Ursachen anführen: Zunächst die Plasmaverdünnung durch Einstrom interstitieller Flüssigkeit in den Intravasalraum (132, 133, 160) sowie durch passager gesteigerte ADH-Wirkung (101, 114, 133). Bei Blutverlust und Ersatz mit wässerigen oder kolloidalen Lösungen kann eine weitere Plasmaverdünnung auftreten (53), die aber nicht allein zur Erklärung des Cholesterinabfalls ausreicht, da auch bei Anästhesie-Vorphasen ohne operatives Trauma und ohne Volumenersatz ein Cholesterinabfall stattfindet (168). Eine verminderte Synthese (111, 132, 133, 168, 169) durch eine Konkurrenz mit der ebenfalls $NADPH_2$-verbrauchenden Halothan- und Barbiturat-Metaboli-

sierung (168, 169) und ein erhöhter Verbrauch für die Synthese der Nebennierenrindenhormone (111, 132, 133, 168) können evtl. zur Erklärung beitragen. Letztlich wurde auch ein Cholesterinaustritt in den Extrazellulärraum angenommen (168).

Der Abfall des Triglycerid-Plasmaspiegels dürfte wohl durch eine Steigerung des Plasmavolumens (132) und eine hormonell induzierte gesteigerte intravasale Triglyceridspaltung durch eine Lipoprotein-Lipase zustande kommen (20, 132). Zu einer intensiveren Analyse des Fettstoffwechsels und zu weiteren diesbezüglichen Aussagen wäre die Bestimmung weiterer Parameter wie Glycerin und der Freien Fettsäuren erforderlich gewesen.

Die Ursachen für die Abnahme der Konzentrationen von Albumin und Gesamt-Eiweiß im Plasma dürften wieder hauptsächlich in einer Plasmaverdünnung (133) und in einem Verlust durch Blutung zu suchen sein. Ob eine Metabolisierung von Proteinen erfolgt, läßt sich anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht feststellen. Das auffallend parallele Verhalten der Plasmaproteine und von Hämoglobin- und Hämatokritwert unterstützt die obige Erklärung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Energiestoffwechsel wohl beträchtliche Veränderungen stattfinden, jedoch wird aus den erhaltenen Daten in keiner Weise eine Gefährdung für den Patienten deutlich. Der hohe Glucosespiegel hilft dem Patienten, sich mit dem Trauma auseinanderzusetzen (71), da ausreichend Glucose für die darauf angewiesenen Organsysteme zur Verfügung steht, einer Hunger-Ketoacidose vorgebeugt wird und körpereigene Proteine und Aminosäuren vor Metabolisierung geschützt werden. Die geringen Veränderungen der Fettstoffwechselparameter lassen keine negativen Auswirkungen vermuten. Auf einen ausreichenden Ersatz verlorener Proteinmengen ist zu achten, da sonst Infekte, Wundheilungsstörungen und Ödeme zu postoperativen Komplikationen führen können (25, 46, 71, 140).

Die Untersuchungen ergeben im Hinblick auf die Leberfunktion interessante Befunde: Einerseits findet sich ein Anstieg von Gesamt-, Direktem und Indirektem Bilirubin sowie der LDH-Aktivität und des Eisenspiegels; andererseits bleiben die Transaminasen SGOT und SGPT, die γ-GT und die Alkalische Phosphatase praktisch unverändert. Wie sind diese scheinbar divergierenden Befunde zu interpretieren? Strohmeyer und Berges (165) geben eine Übersicht über mögliche Ursachen des postoperativen Ikterus: 1. Gesteigerte Bilirubinbildung, besonders durch Transfusion von älterem, leicht hämolytischem Konservenblut. 2. Hepatozelluläre Erkrankungen mit oder ohne intrahepatische Cholostase (Virushepatitis, nach Halothan, Medikamenten, auch nach Schock, Sepsis und Hypotension). 3. Extrahepatischer Verschluß; z. B. durch Gallenstein oder postoperative Pankreatitis. Dieser letztgenannte Mechanismus kann hier aufgrund der normal bleibenden Alkalischen Phosphatase ausgeschlossen werden. Fast alle Patienten erhielten Blutkonserven. Es ist bekannt, daß diese, insbesondere wenn sie ca. zwei Wochen alt sind, zu einem gewissen Teil hämolytisches Blut enthalten (15, 141, 145, 162, 165). Bei Hämolyse sind das Indirekte Bilirubin, der Eisenspiegel und die LDH erhöht (122, 128, 165), so daß der Anstieg des Gesamt-Bilirubinspiegels hierdurch teilweise erklärt wird. Aber auch das Direkte, von der Leber konjugierte Bilirubin zeigt einen geringen, aber konstanten Anstieg. Hierbei handelt es sich wohl um einen "bilirubinostatischen Ikterus" (66, 67, 120, 121), der von einigen Autoren bei langen Operationen mit mehreren Transfusionen beobachtet wurde (24, 67, 85, 120, 142). Die Ursache ist eine Ausscheidungsschwäche für das vermehrt (aus Indirektem Bilirubin) produzierte Direkte Bilirubin (66, 67, 141, 142), die bei Patienten mit vorgeschädigter Leber besonders deutlich wird (145). Offenbar stellt die Bilirubin-Exkretion in die Gallengänge den leistungs-

begrenzenden Schritt des Bilirubinstoffwechsels dar (67). Ob evtl. die oft beschriebene und nachgewiesene Senkung der Leberperfusion in der Narkose (28, 30, 116, 119, 121, 142, 165, 169) hier ursächlich ist (Bei 14 Patienten erfolgte eine Blutdrucksenkung mit Nitroprussidnatrium) oder ob sogar eine Hepatocytenschädigung als Ursache in Frage kommt (66, 67), bleibt unklar. Die im Normbereich liegenden Enzyme SGOT, SGPT und γ-GT sprechen ebenso gegen die letztere Annahme wie die Tatsache, daß in Studien, die auch die postoperativen Tage beobachteten, ein baldiger Abfall des Bilirubins eintrat (24, 162). Nach teilweise histologisch gesicherter Chlostase oder trauma- und schockbedingter hepatozellulärer Schädigung ergab sich zudem ein starker Anstieg des Direkten Bilirubins erst nach ca. 7 bis 10 Tagen (17, 78, 141). Die Leberunschädlichkeit der NLA wird oft betont (11, 27, 38, 138) und auch Halothan schädigt nur in seltenen Fällen die Leber (30, 60, 71). Allerdings muß eingeräumt werden, daß nicht jede minimale Leberzellschädigung im Enzymmuster sofort sichtbar werden muß (138). Das Untersuchungsprogramm umfaßte nur wenige Enzyme und der Beobachtungszeitraum betrug nur wenige Stunden. Bei Hunden wurden nach 8 - 16 Stunden dauernden Narkosen Enzymanstiege erst am folgenden Tag sichtbar (161) und Pichlmayr (121) gibt an, daß der Gipfel des Bilirubinanstiegs beim bilirubinostatischen Ikterus am 1. - 2. postoperativen Tag liegt. Die Differenzierung in Direktes und Indirektes Bilirubin erfolgte bei nur zehn Patienten und die Labormethode ist bei dem relativ geringen Spiegel von Direktem Bilirubin ziemlich ungenau (128). Dennoch sind aus den hier durchgeführten Untersuchungen folgende Schlußfolgerungen gerechtfertigt: Der aufgetretene Bilirubinanstieg ist durch Zufuhr leicht hämolytischen Konservenbluts und eine funktionelle Ausscheidungsschwäche der Leber für Direktes Bilirubin verursacht. Für eine hepatozelluläre Schädigung gibt es keinen Anhalt. Wenn eine Transfusion notwendig wird, sollten

möglichst frische Blutkonserven verwendet werden (120). Weitere Untersuchungen bezüglich der Leberfunktion bei langen Narkosen könnten sinnvoll sein, besonders unter Berücksichtigung der Patienten mit vorgeschädigter Leber, der Senkung der Leberperfusion und des postoperativen Verlaufs, was teilweise schon unternommen wurde (24, 85).

Sämtliche Elektrolyte (Na^+, K^+, Ca^{++}, Anorg. Phosphat) fallen innerhalb der ersten vier Stunden relativ stark ab. Diese Tatsache könnte auf eine gemeinsame Ursache hinweisen, nämlich die schon erwähnte Plasmaverdünnung durch Einstrom interstitieller Flüssigkeit, gesteigerte ADH-Wirkung und den Volumenersatz. Genaue Untersuchungen, in denen Elektrolytbilanzen (31) und das Ausmaß der Plasmaverdünnung (169) bestimmt wurden, weisen aber nach, daß diese Faktoren nicht allein ursächlich in Frage kommen. Unter der Einwirkung des im Trauma freigesetzten Aldosteron kommt es zu einer Na^+-Retention und K^+-Elimination, d.h. zu einem Anstieg des Na^+- und einem Abfall des K^+-Spiegels im Serum. Der initiale Abfall der Natriumionen und das nahezu konstante Verhalten von Natrium- und Kaliumionen in den folgenden Blutentnahmen erfordern aber, daß weitere Komponenten in Betracht gezogen werden, die diese Hormonwirkung verschleiern oder verhindern. Eine ausreichende Infusionsmenge wird den Regelkreis der ADH- und Aldosteronausschüttung im Sinne einer Sekretionshemmung beeinflussen und somit auch Elektrolytveränderungen vermeiden (148). Änderungen in der ionalen Zusammensetzung des Plasmas durch "shifts" zwischen Intravasal-, Interstitial- und Intrazellulärraum sind zu berücksichtigen. Beschrieben wurden u.a. eine Natrium-Verlagerung in die Zellen (31, 51) und in den "third space" (71, 140), ein Kalium-Ausstrom aus Erythrocyten (14, 31) und eine mit der Glucoseaufnahme einhergehende Kalium-Aufnahme in die Zellen (31). Bei Halothan-Narkosen soll eine Mobilisierung von intrazellulärem Kalium stattfinden (160). Im Zu-

sammenhang mit der Injektion von Succinylcholin wurde ein Kaliumanstieg beschrieben (130). Der Kaliumspiegel in älteren Blutkonserven kann das 5-8fache des Normalwerts betragen (88). Dennoch fiel bei einzelnen Patienten der Kaliumspiegel stark ab. Es muß zudem bedacht werden, daß sehr viele Patienten im Laufe der Narkose prophylaktisch Kalium und andere Elektrolyte erhielten, so daß ein noch stärkerer Abfall verhindert wurde. Ein nicht zu vernachlässigender Gesichtspunkt ist der Zusammenhang von Säure-Basen-Haushalt und Ionenkonzentration (85). So ergibt sich bei einer respiratorischen Alkalose eine Senkung des Serum-Kaliums durch Verschiebung von K^+-Ionen in die Zellen und renale K^+-Elimination (14, 127). Auch beim Anorg. Phosphat wurde ein Abfall durch renale Ausscheidung während einer respiratorischen Alkalose beschrieben (61). Es muß aber auch an einen Verbrauch durch phosphorylierende Reaktionen gedacht werden (133). Der Serumspiegel der Elektrolyte wird also durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflußt, so daß es nicht weiter verwundert, daß die eigentlich zu erwartende Hormonwirkung nicht in typischer Weise manifest wird. Letztlich sei aber daran erinnert, daß Untersuchungen anderer Autoren über das Verhalten der Elektrolyte während Neuroleptanalgesie keine größeren Schwankungen aufzeigten (127, 134). Bei sachgerechter Infusionstherapie, Beatmung und Elektrolytkontrolle sind die Auswirkungen von Langzeitnarkosen auf die Ionenzusammensetzung nicht gefährdend. Sämtliche Elektrolyte bleiben nach dem initialen Abfall auf einem konstanten Niveau, was auch für die Effizienz therapeutischer oder körpereigener Regulation spricht.

Der Verlauf der drei Parameter Harnstoff-N, Harnsäure und Kreatinin läßt keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion erkennen. Vielmehr deutet der leichte Abfall der Werte auf eine Plasmaverdünnung hin. Die durchschnittliche Urinmenge von 1,85 Litern weist ebenfalls darauf hin, daß durch Volumensubstitution und Diuretika eine ausreichende Nierenfunktion gewährleistet war.

Die in der Literatur oft beschriebene Nierenfunktionseinschränkung im Laufe einer Operation bzw. Narkose (1, 71, 101, 114, 137) wurde hier nicht deutlich, wobei jedoch subtilere Methoden wie die Messung von glomerulärer Filtrationsrate und renalem Plasmafluß eher Hinweise liefern dürften, da ein Anstieg der gemessenen Werte erst verzögert stattfinden würde (139), insbesondere wenn es sich um eine geringe Funktionseinschränkung handeln sollte.
Die Abfälle von Hb- und Hk-Wert in den ersten vier Stunden sind wohl wesentlich durch den Blutverlust bedingt. Da die Substitution mit Blutkonserven verzögert einsetzt und sich erst allmählich auswirkt, wird der Wiederanstieg im weiteren Verlauf erklärbar. Aber auch bei Eingriffen, bei denen kein nennenswerter Blutverlust stattfand (Gefäßdarstellungen mit Kontrastmittel), fand sich ein geringer Abfall des Hb- und Hk-Wertes (133). Wiederum muß also auch die Plasmaverdünnung berücksichtigt werden. Allein die Infusion von 1000 ml Elektrolytlösung senkt den Hk-Wert um ca. 5 % (53). Hinzu kommen die bereits erwähnten hormonellen Mechanismen.
Alle untersuchten Gerinnungsparameter verändern sich bei den länger als acht Stunden dauernden Operationen. Sowohl das endogene, durch Thrombocytenzerfall aktivierte System (Messung durch PTT: erfaßt Faktoren XII, XI, IX, VIII sowie X, V, II und I (45, 128)) als auch das exogene, durch Gewebezerstörung bzw. Gewebefaktor III aktivierte System (Quick-Wert kontrolliert Funktion der Faktoren VII, X, V, II und I (45, 128)) sind betroffen. Da auch die Funktion der letzten Gerinnungsphase (Thrombinzeit verlängert) und die Thrombocytenzahlen reduziert sind, ergibt sich der Verdacht auf eine leichte, beginnende Verbrauchskoagulopathie. Diese ist labormäßig charakterisiert durch eine Abnahme von Fibrinogen und Thrombocyten sowie eine Zunahme von Thrombinzeit, PTT und Fibrinogen-Spaltprodukten (90, 118). Obwohl nur drei dieser Parameter analysiert wurden, läßt sich der Verdacht durch weitere Argumente stützen: Die Patienten ver-

loren durchschnittlich 2,24 Liter Blut, welches u.a. durch 1,85 Liter Konservenblut ersetzt wurde. Es wurde schon erwähnt, daß Konservenblut nicht in der Lage ist, verlorene Thrombocyten und Gerinnungsfaktoren vollwertig zu ersetzen (45, 52, 88, 89, 112, 149). Während einer acht Stunden dauernden Operation ist ein Verbrauch von Gerinnungspotential im Wundgebiet, evtl. auch durch latente disseminierte intravasale Gerinnung anzunehmen. Immer wieder wurden eine Störung der peripheren Mikrozirkulation (51, 64, 92) und eine Minderperfusion der Leber, besonders bei ungünstigen Narkoseverläufen, beschrieben (28, 30, 116, 119, 121, 131, 142, 165, 169). Das bedeutet dann eine verminderte Perfusion des Retikuloendothelialen Systems, dessen Funktion bei gestörter Hämodynamik nicht voll gewährleistet ist. Die Clearance von Produkten der Gerinnung und Fibrinolyse ist somit vermindert, so daß in beiden Systemen ein erhöhter Verbrauch durch gegenseitige Stimulation entsteht (57, 112, 122). Alle Patienten erhielten Infusionen und Plasmaexpander, die durch Hämodilution und Hemmung der Plättchenfunktion (53, 123) eine weitere leichte Minderung des verfügbaren Gerinnungspotentials bewirken. Sieben Patienten bekamen Heparin, welches eine Verlängerung der Thrombinzeit und der PTT zur Folge hat (45, 128). Schließlich muß noch eine zusätzliche Hyperfibrinolyse in Erwägung gezogen werden, bei der die Thrombinzeit ebenfalls verlängert ist (45). Ein eindeutiger Nachweis wäre durch die Euglobulinlysezeit möglich gewesen (34), die aber im Untersuchungsprogramm nicht enthalten war. Weitere Nachweismöglichkeiten sind der Clot-observation-test (45) und die Bestimmung von Fibrinogen-Spaltprodukten (118). Festzustellen bleibt, daß sich in den durchgeführten Untersuchungen ein gewisser Verlust an gerinnungsaktivem Potential zeigt. Eine leichte Hemmung der Koagulabilität ist oft sogar zur postoperativen Thromboseprophylaxe erwünscht (31). Weitere Untersuchungen mit Analyse von noch mehr Parametern könnten klären, wie

stark das einige Male angewandte Heparin die gemessenen Gerinnungsparameter beeinflußt. Gleichzeitig wäre eine Aussage möglich, ob die dargestellten, die Gerinnungsfähigkeit negativ beeinflussenden Faktoren in bedenklichem Ausmaß wirksam werden. Es ist notwendig, die Gerinnungswerte bei Langzeitnarkosen zu kontrollieren. Zudem ist zu bedenken, daß im Einzelfall erhebliche Störungen auftreten können, die bei Betrachtung der Durchschnittswerte, wie hier geschehen, verborgen bleiben können.

Der fast konstante Anstieg des Eisenspiegels zwischen Narkosebeginn und Ende der Operation ist am wahrscheinlichsten durch die Zufuhr leicht hämolytischer Konserven zu erklären (15, 122, 165).

Der Abfall des Kupfers nach vier Stunden Narkose ist möglicherweise durch eine Plasmaverdünnung mitverursacht. Darüber hinaus sind weitere Ursachen zu diskutieren, z. B. Beeinträchtigung oder Verlust der Transportproteine oder eine Verschiebung aus dem Intravasalraum in das reticulo-endotheliale System. Eine Gefährdung ist aus der Veränderung des Kupferspiegels nicht abzuleiten; die Verwendbarkeit älterer, leicht hämolytischer Konserven ist zu überdenken.

Das Verhalten des pO_2-Werts ist durch die mit Narkosebeginn einsetzende Beatmung mit 33 % O_2 leicht erklärbar. Bei Narkoseende erhielt die Mehrzahl der Patienten eine Beatmung mit hohem Sauerstoffanteil, wodurch die hohen pO_2-Werte zu den Zeitpunkten III und V verständlich werden. Bei den übrigen Werten (pCO_2, pH) fällt der Übergang von einem im Normbereich liegenden Zustand vor Narkosebeginn in eine spätere leichte respiratorische Alkalose auf. Standard-Bicarbonat fällt in den ersten vier Stunden um etwa 3 mval/l ab. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 4 mval $NaHCO_3$. Bei den späteren Blutentnahmen bleiben die Standardbicarbonatwerte an der unteren Normbereichsgrenze. Diese leichte Tendenz zur metabolischen Acidose könnte durch eine Senkung der

Perfusion der Leber und peripherer Kreislaufgebiete (im Sinne einer Zentralisation) verursacht sein (14, 71, 92, 116, 147), insbesondere, da öfter eine künstliche Hypotension erzeugt wurde. Es bleibt aber festzuhalten, daß sich sämtliche Werte nur in geringem und unbedenklichem Ausmaß verändern, wenn auch die Berücksichtigung von Einzelwerten, die teilweise erheblich vom Verlauf dieser Mittelwerte abwichen, nicht vergessen werden darf.

Bei der Analyse der Ergebnisse fällt auf, daß sie sich fast alle in eine von drei Gruppen einteilen lassen, die sich intraoperativ charakteristisch verändern. Zur ersten Gruppe gehören alle die Parameter, die entweder nur geringe oder gar keine Veränderungen zeigen. Hierunter fallen die Parameter zur Kontrolle der Nierenfunktion und die Leberenzyme AP, SGOT, SGPT, γ-GT. Dies legt den Schluß nahe, daß diese Organe bei den untersuchten Langzeitnarkosen nicht geschädigt werden.

In der zweiten Gruppe lassen sich alle Substanzen zusammenfassen, die einen deutlichen Anstieg oder Abfall durchmachen, wie z. B. Gesamt-, Direktes und Indirektes Bilirubin, LDH, Eisen, Thrombocytenzahl, in geringem Maße auch Quick-Wert, PTT und Thrombinzeit. Die Ursache liegt in Faktoren, die während der gesamten Narkose wirksam bleiben, beispielsweise Zufuhr hämolytischer Konserven, eventuell Einfluß von Narkosemitteln oder Medikamenten auf Organfunktionen oder Verlust von Blut und gerinnungsaktiven Substanzen. Bei dieser Gruppe sind weitere Untersuchungen nötig, die eventuell auch therapeutische Konsequenzen haben können. Die dritte Gruppe ist charakterisiert durch relativ große Veränderungen nach vier Stunden und geringe Schwankungen im weiteren Verlauf, meistens mit einer Tendenz zur Rückkehr auf den Ausgangswert. Dies ist der Fall bei Glucose, Albumin, Gesamt-Eiweiß, Hb- und Hk-Wert, Anorganischem Phosphat, Calcium, Natrium, Kalium, Kupfer, pH, pCO_2 und Standard-Bicarbonat. Die Ursache der Änderung ist also offenbar innerhalb der ersten vier Stunden

zu suchen: Es kommen iatrogene Faktoren und hormonelle Veränderungen in Betracht. Der im weiteren Verlauf zu beobachtende Wiederanstieg resultiert aus therapeutischer Korrektur und körpereigenen Kompensationsmechanismen. Auch hier sind Kontrollen mit eventuell daraus folgendem therapeutischem Eingreifen angebracht. Interessant ist, daß Sefrin bei seinen Untersuchungen über Stoffwechselveränderungen in der frühen Phase bei Polytraumatisierten in nahezu allen untersuchten Parametern ähnliche Ergebnisse findet (148). Dies unterstützt die eingangs aufgestellte These der Vergleichbarkeit von Langzeitnarkose und Intensivpflege ebenso wie die Erklärung der meisten Stoffwechselveränderungen durch extranarkotische, d.h. traumabedingte Ursachen (Hormone, Blutkonserven, Blutverlust). Sachse und Ehehalt führten eine Untersuchung langdauernder Narkosen durch, in der einzelne Atmungs-, Kreislauf- und Stoffwechselparameter sowie einige Hormone analysiert wurden. Auch sie fanden vergleichbare Ergebnisse und Schlußfolgerungen (136).

Auf welche der eingangs formulierten Fragen kann diese Untersuchung eine Antwort geben? In den beiden vorigen Kapiteln wurden die auftretenden Veränderungen beschrieben und mögliche Ursachen erörtert. Die gewonnenen Ergebnisse, auch der subjektiv gute Zustand der Patienten nach der Operation lassen derartig lange Narkosen bei entsprechender Narkoseführung durchaus als zumutbar erscheinen. Für die Narkoseführung ist neben den schon eingangs erwähnten Prinzipien, die Verbindungen zur Intensivtherapie aufzeigen, Wert auf folgende Maßnahmen zu legen: Noch exakterer, das heißt früherer Ersatz der verlorenen Blut- und Proteinmengen; weiterhin eine feinmaschige Kontrolle des Gerinnungssystems mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen sowie Verwendung möglichst frischer Blutkonserven. Hinsichtlich der Narkosemittel konkurrieren die Neuroleptanalgesie (38, 87) und die Barbiturat-Lachgas-Halothan-Narkose (136).

Möglicherweise hat auch die Kombination beider Formen, die bei zehn Narkosen dieser Untersuchung neben der hauptsächlich verwandten NLA teilweise benutzt wurde, Vorteile (16, 77).

In weiteren Untersuchungen sind aber durchaus noch einige Probleme anzugehen: So wäre eine Ausdehnung der Stoffwechseluntersuchungen auch auf lange Thorax- und Abdominaloperationen sicherlich sinnvoll. Vielleicht würden engmaschigere, wenn nicht sogar fortlaufende Analysen der Stoffwechselwerte Aufschluß über die Veränderungen liefern, die in den ersten vier Stunden ablaufen, speziell bei der Narkoseeinleitung und beim Beginn der Operationstätigkeit. Weiterhin könnten kombinierte Hormon- und Stoffwechselanalysen und mathematische Berechnungen mehr Hinweise auf die Ursachen von Veränderungen geben. Nicht zu vergessen ist ferner der Verlauf bei einzelnen Patienten, speziell solchen mit risikoträchtigen Vorkrankheiten. Letztlich sei noch an die Leber-, mehr noch an die Gerinnungsfunktion erinnert, zu denen diese Arbeit keine abschließende Beurteilung liefern kann.

Herrn Priv. Doz. Dr. G. Cunitz danke ich für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit und für die Übernahme des Referats.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich Herrn Prof. Dr. H. A. Kühn.

Außerdem danke ich allen, die diese Arbeit durch ihre hilfsbereite Unterstützung ermöglicht haben.

VI. Literaturübersicht

1. Auberger, H. : Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion, S. 76 in (40)

2. AVL-AG : Technische Spezifikation Gas-Check AVL 937 Acid-Base-O_2-Micro-Analyzer, Schaffhausen, 1973

3. Beer, R., Beer, D. : Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität durch Narkotika. MMW 115, 281, 1973

4. Behring-Werke : Pathromtin^R, Reagenz zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit; Packungsbeilage, 1974

5. Behring-Werke : Test-Thrombin; Packungsbeilage, 1975

6. Behring-Werke : Thromborel^R, calcium-haltiges Human-Thromboplastin für die Quick-Zeit-Bestimmung; Packungsbeilage, 1974

7. Benzer, H., Brunner, J., Lempert, J., Muhar, F., Pall, H. : Die postoperative Ventilation nach Eingriffen in Neuroleptanaesthesie, Anaesthesist 17, 1, 1968

8. Bergmeyer,H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 3. Aufl. 1974

9. Bittner, D.L., Manning, J. : Automated neocuproine glucose method, Critical factors and normal values. Technicon Symposion Vol. I, 33, 1967

10. Boehringer Mannheim GmbH : Test-Fibel: Kupfer. Mannheim, 1975

11. Boger, W.P., Tornetta, F.J. : Neuroleptanalgesie und Leberfunktion, S. 1 in (62)

12. Buddecke, E. : Grundriß der Biochemie, de Gruyter, Berlin, New York, 1973

13. Büch, H.P., Büch, U. : Narkotika, S. 363 in (32)

14. Bunker, J.P. : Metabolic Acidosis during Anaesthesia, Anaesthesiology, 23, 107, 1962

15. Busch, H. : Spezielle Probleme der Blutübertragung S. 140 in (91)

16. Canto, R.L.R., Canales, R.L.R. : Anaesthesia for long cardiovascular surgical Procedures, S. 1158 in (69)

17. Champion, H.R., Jones, R.T., Trump, B.F., Decker, R., Wilson, S., Miginski, M., Gill, W. : A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. Surg.Gyn. Obst. 142, 657, 1976

18. Chasson, A.L., Grady, H.J., Stanley, M.A. : Determination of Creatinine by means of automatic chemical analysis. Am. J. clin. Path. 35, 83, 1961

19. Clarke, R.S.J. : Clinical studies of induction agents XXIV: The influence of anaesthesia with thiopentone and propanidid on the blood sugar level. Brit. Jour. Anaesth. 40, 46, 1968

20. Cooperman, L.H. : Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man. Brit.J. Anaesth. 42, 131, 1970

21. Coulter Counter Electronics Ltd. : Instructions and service manual for the Coulter Counter, 1972

22. Cunitz, G. : Narkoseführung bei langdauernden Operationen - Übergang zur Intensivtherapie. Anästh. Inf. 18, 126, 1977

23. Cunitz, G., Plötz, J., Michel, B. : Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System anhand von Ascorbinsäurebestimmungen. Anaesthesist 23, 520, 1974

24. Cunitz, G., Zoder, G., Brunswig, D. : Stoffwechselveränderungen und postoperatives Vorgehen nach großen Tumoreingriffen in der HNO-Klinik. Anaesth. und Intensivmedizin 20, 89, 1979

25. Darsie, M.L., Vetto, R.M., Buck, B.A. : The Management of Anaesthesia for Prolonged Surgery, S. 1149 in (69)

26. Dobkin, A.B., Byles, P.H., Neville, J.F. : Neuroendocrine and metabolic Effects of General Anaesthesia during spontaneous Breathing, controlled Breathing, mild Hypoxia and mild Hypercarbia. Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 130, 1966

27. Dobkin, A.B., Israel, J.S., Byles, P.H. : Innovan-N_2O-Anaesthesia in Normal Men: Effect on Respiration, Circulatory Dynamics, Liver Function. Metabolic Functions, Acid-Base Balance and Psychic Responses. Canad. Anaesth.Soc.J. 11, 41, 1964

28. Dundee, J.W., Wyant, G.M. : Intravenous Anaesthesia, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1974

29. Eigler, J., Buchborn, F., Deetjen, P. : Niere und ableitende Harnwege, S. 784 in (153)

30. Eyrich, K. : Narkoseprobleme bei Leberkranken. Therapiewoche 23, 262, 1973

31. Finsterer, U., Lühr, H.-G., Götz, E. : Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. I. Neuroleptanalgesie und Variationen des Infusionsschemas. Anaesthesist 25, 563, 1976

32. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. : Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut; Mannheim, Wien, Zürich; 1975

33. Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O. : Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Springer, Berlin, New York, 1971

34. Frick, U., Klein, G. : Gerinnungsanalytische Untersuchungen nach Massivtransfusionen. Zbl. Chir. 100, 1372, 1975

35. Gales, M.E., Julian, E.C. : Determination of inorganic phosphate or total phosphate in water by automated analyses. Technicon Symposion Vol. I, 557, 1966

36. Ganong, W. F., Gold, N.I., Hume, D.M. : The Effect of Hypothalamic Lesions on the Plasma 17-Hydroxycorticosteroid Response to Immobilization in the Dog, Fed. Proc. 14, 54, 1955

37. Gardiner, A.J.S., Palmer, K.N.V. : Effect of premedication and general anaesthesia on arterial blood gases. Brit. med. J. 2, 1433, 1964

38. Geldmacher, H. Henschel, W.F. : Neuroleptanalgesie-Methode der Wahl bei langdauernden Eingriffen? S. 39 in (69)

39. Gellert, W., Küstner, H., Hellwich, M., Kästner, H. : Kleine Enzyklopädie Mathematik, VEB Verlag Enzyklopädie Leipzig, 1965

40. Gemperle, M. : Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Bd. 18 der Reihe Anaesthesie und Wiederbelebung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1966

41. Gemperle, M., Grüninger, B. : Blutgasanalysen nach Neuroleptanalgesie Typ II. Anaesthesist 13, 6, 1964

42. Gerlach, H.-J., Hinterseher, W., Euler, H. : Beeinflußbarkeit des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes unter Operationsbedingungen in Allgemeinnarkose. Inaugural-Dissertation, Giessen, 1974

43. Giovanniello,E.M. : Automation in Analytical Chemistry 3, 185, 1967

44. Gitelman, J. : An Improved Automated Procedure for the Determination of Calcium in Biological Specimens. Anal.Biochem. 18, 521, 1967

45. Göbel, E.A. : Diagnose akuter erworbener Gerinnungsstörungen ohne großes Gerinnungslabor und ihre Therapie. Anaesthesist 25, 449, 1976

46. Goldblat, A., Miller, R. : Anaesthetic Management in Prolonged Neurosurgical Procedures, S. 1153 in (69)

47. Gombino, S.R., Schreiber, H. : The measurement and fractination of bilirubin on the Autoanalyzer by the method of Jendrassik and Graf. Automation in Analyt. Chemistry, Technicon Symposion 1964

48. Grabner, W. : Zur Schockbehandlung mit Kortikoiden. Klinikarzt 4, 215, 1975

49. Gray, T.C., Nunn, J.F. : General Anaesthesia, Volume I + II, Butterworth & Co., Ltd., London, 3rd Ed. 1971

50. Greene, N.M. : Carbohydrate Metabolism and Anaesthesia, Intern. Anaesth. Clin. 5, 411, 1967

51. Hardy, J.D. : Pathophysiology in Surgery; 8, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1958

52. Harke, H. : Beeinflussung der Mikroaggregation in lagernden Blutkonserven. Anaesthesist 25, 374, 1976

53. Harke, H., Thoenies, R., Margraf, I., Momsen, W. : Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombocytenfunktion während und nach operativen Eingriffen. Anaesthesist 25, 366, 1976

54. Harnoncourt, K. : Ist die Blutgasanalyse als Routineuntersuchung anzusehen? Wiener Z. f. Inn. Med. 11, 538, 1969

55. Havers, L., Kreppel, G., Hack, G. : Das Verhalten der Katecholamine bei langdauernden Eingriffen in Peridural-, Halothan-, Methoxyfluran- und Neuroleptanalgesie. S. 1129 in (69)

56. Heberer, G., Köle, W., Tscherne, H. : Chirurgie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1977

57. Heene, D.L., Eucke, A., Huth, K. : Blutgerinnung, S. 136 in (95)

58. Hehrlein, F.W., Heene, D.L. : Probleme der Blutgerinnung nach kardiovaskulären Eingriffen. Chirurg 44, 501, 1973

59. Heidenreich, O., Fülgraff, G. : Niere und Elektrolyte; S. 226 in (32)

60. Heifetz, M., Wajsbort, E., Rosenberg, B., Gurman, G. : Komplikationen bei wiederholten und langdauernden Anästhesien. Münch. Med. Woschr. 117, 983, 1975

61. Henneman, D.H., Bunker, J.P. : Effects of general anaesthesia on peripheral blood levels of carbohydrate and fat metabolites and serum inorganic phosphorus. J. Pharmacol.exp.Ther. 133, 253, 1961

62. Henschel, W.F. : Die Neuroleptanalgesie, Bd. 9 der Reihe Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1966

63. Hensel, H. : Allgemeine Sinnesphysiologie, S. 377 in (81)

64. Herden, H.N. : Gasanalytische Untersuchungen nach Neuroleptanalgesie mit der "Thalamonal-tropfmethode". Dissertation, Hamburg, 1966

65. Herden, H.N. : Infusionstherapie und parenterale Ernährung, S. 119 in (91)

66. Herfarth, Ch. : Leber und Gallenwege, S. 452 in (95)

67. Herfarth, Ch., Körner, K. : Beitrag zum Problem des postoperativen Ikterus, Chirurg 36, 313, 1965

68. Hochella, N.J., Weinhouse, S. : Automated assay of LDH in urine; Anal. Biochem. 13, 322, 1965

69. Hoder, J., Jedlicka, R., Pokorny,J.(Hrsg.) : Advances in Anaesthesiology and Resuscitations/Proceedings of the third European Congress of Anaesthesiology, Vol. I + II, Medical Press, Prague, 1970

70. Huang, S. : Stable reagent for the Liebermann-Burchard application to rapid serum cholesterol determination; Anal. Chem. 33, 1405, 1961

71. Hume, D.M. : Endocrine and Metabolic Responses to Injury. S. 1 in (146)

72. Hume, D.M., Egdahl, R. H. : Effect of Hypothermia and of Cold Exposure on Adrenal Cortical and Medullary Secretion. Ann. N.Y. Acad. Sci. 80, 435, 1959

73. Hume, D.M., Egdahl, R. H. : The Importance of the Brain in the Endocrine Response to Injury Ann. Surg. 150, 697, 1959

74. Hunt, R.O. : A simplified approach to the use of determinants and calculation of rate equations for complex enzyme systems. Can.Jour.Biochem. 45, 2015, 1967

75. Jahnecke, J. : Risikofaktor Hypertonie, Studienreihe Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1974

76. Janssen, P.A., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K., Verbruggen, F.J., Van Nueten, J.M. : The pharmacology of Dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to Haloperidol. Drug Research 13, 205, 1963

77. Järhult, J. : Role of the sympatho-adrenal System in Hemorrhagic Hyperglycemia. Acta physiol. scand. 93, 25, 1975

78. Jelen, S., Kaminski, N., Tempel, G. : Zur Differentialdiagnose der posttraumatischen Hyperbilirubinämie. Vortrag auf der Jahrestagung der DGAJ in Würzburg, 1978

79. Jendrassik, L., Graf, P. : Vereinfachte Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. Biochem. Z. 81, 297, 1938

80. Kattermann, R., Köhring, B. : Die Bestimmung von Kupfer und Eisen im Serum - ein sinnvolles 2-Kanalverfahren in der klinischen Chemie. Z.f.Klin.Chem.u.Biochem.23, 42, 1965

81. Keidel, W.D. : Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 3. Aufl. 1973

82. Kessler, G., Wolfman, M. : An Automated Procedure for the simultaneous Determination of Calcium and Phosphorus. Clin.Chem. 10, 684, 1964

83. Kraml, M. : A Semi-Automated Determination of Phospholipids. Clin.Chem. Acta 13, 442, 1966

84. Kundsen, J., Ruben, H. : 174 particularly long-lasting Anaesthesias with special reference to post operative pulmonary complications. S. 1161 in (69)

85. Krück, F. : Differentialdiagnose der Hyperkaliämie. Dtsch.med. Wschr. 92, 1920, 1967

86. Kuschinsky, G. Lüllmann, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974

87. Landauer, B. : Anästhesiologische Probleme bei mikrogefäßchirurgischen Eingriffen. Anästh. Inf. 17, 492, 1976

88. Landauer, B. : Narkoseprobleme bei der Massentransfusion. Anaesthesist 27, 234, 1978

89. Landbeck, G. : Störungen der Hämostase. S. 334 in (91)

90. Lasch, H.G., Krecke, H.J., Rodriguez-Erdman, F. Sessner, H., Schütterle, G. : Verbrauchskoagulopathie - Pathogenese und Therapie. Fol. haemat. N. F. 6, 325, 1961

91. Lawin, P. : Praxis der Intensivmedizin, Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1971

92. Lawin, P., Badran, H., Buchbinder, W., Herden, H., Lafontant, O. : Blutgasanalytische Untersuchungen vor und nach Prämedikation und Neuroleptanalgesie mit Thalamonal^{R}. S. 20 in (40)

93. Lee, J.A., Atkinson, R.S. : A Synopsis of Anaesthesia, John Wright & Sons, Ltd., Bristol, 7th Ed., 1976

94. Levine, J., Morgenstern, S., Vlastelica, D. : Technicon Symposium, Vol. I, 25, 1967

95. Lindenschmidt,Th. : Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie, Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1975

96. Lofland, P. : Technicon SMA 12 Manual Automation Analytical, 365, 1963

97. Lutz, H., Müller, C. : Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Gefäßoperationen. S. 107 in Henschel, W.F.: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966

98. Marsh, W.H., Fingerhut, B., Kirsch, E. : Adaptation of an alkaline phosphatase method for automatic colorimetric analysis. Clin.Chem. 5, 119, 1959

99. Marsh, W.H., Fingerhut, B., Miller, H. : Automated and Manual Direct Methods for the Determination of Blood Urea. Clin.Chem. 11. 624, 1965

100. Marx, R., Sunder-Plassmann, L. : Hämostase, Thrombose, Embolie. S. 155 in (56)

101. Mazze, R.J., Schwartz, F.L., Slocum, H.C., Barry, K.G. : Renal Function during Anaesthesia and Surgery. I. Effects of Halothane Anaesthesia, Anaesthesiology, 24, 279, 1963

102. Montero Benzo, R., Gemperle, M. : Alternations hemostatiques et étude de la Coogulation sous l'effet de la Neuroleptanalgesie. S. 17 in (69)

103. Müller, K. : Narkose und Blutgerinnung, Dr. Hüthig-Verlag, Heidelberg. Habil.-Schrift, 1969

104. Müller, S. : Hepatitis nach Transfusionen. Zbl. Chir. 100, 1377, 1975

105. München, J. : Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels während und nach Neuroleptanalgesie. S. 138 in (62)

106. Musser, A.W., Ortigoza, C. : Automated Determination of Uric Acid by the Hydroxylamine Method, Tech.Bull.of the Registry of Med. Tech. 36, 21, 1966

107. Nachtwey, W., Schilling, K. : Obstruktive Atemwegserkrankungen, S. 299 in (91)

108. Ness, A.T., Dickerson, H.L., Pastewka, J.V. : The determination of human serum albumin by its specific binding of the anionic dye 2-(4-'hydroxybenzeneazol)-benzoic acid; Clin. Chim. Acta 12, 532, 1965

109. Nieschlag, E., Wombtcher, H., Kremer, G.J., Martin, K. : Plasma Corticosteroids, Free Fatty Acids, Insulin and Glucose in Maternal Blood during Delivery. Klin.Wschr. 48, 1066, 1970

110. Nishi, H.H., Rhodes, A. : An Automated Procedure for the Determination of Albumin in Human Serum, Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1965

111. Olthoff, D., Kunze, D. : Bestimmung der Cholesterin-Fraktionen des Serums unter Narkose. Anaesthesist 17, 33, 1968

112. Otteni, J.-C., Haberer, J.P., Hug, P., Oberling, F. : Gerinnungsstörungen bei Massivtransfusionen. Zbl.Chir. 100,1352, 1975

113. Oyama, T. : Anaesthetic Management of Endocrine Disease; Bd. 75 der Reihe Anaesthesie und Wiederbelegung, Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, 1973

114. Oyama, T., Sato, K., Kimura, K. : Plasma levels of Antidiuretic Hormone in Man during Halothane Anaesthesia and Surgery. Canad. Anaesth. Soc.J. 18, 614, 1971

115. Oyama, T., Takiguchi, M., Kimura, K. : Effects of Droperidol-Pentazocine-N_2O Anaesthesia on adreno-cortical Function in Man. S. 3 in (69)

116. Paschold, K., Anger, G., Vick, J., Schmidt, W., Becker, G. : Untersuchungen des Säure-Basen-Stoffwechsels bei Narkose und temporärer Abklemmung der Aorta abdominalis. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 81, 16, 1968

117. Pfanzagl, J. : Allgemeine Methodenlehre der Statistik II, Sammlung Göschen, Berlin 1966

118. Pichler, M., Kleinberger, G., Kotzaurek, R., Lechner, K., Niessner, H., Pall, H., Thaler, E. : Disseminierte intravasale Gerinnung. Diagnose, Therapie und Prognose an der internistischen Intensivstation. Anaesthesist 26, 274, 1977

119. Pichlmayr, J., Pabst, H.W., Klemm, J., Pichlmayr, R. : Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose. Anaesthesist 15, 148, 1966

120. Pichlmayr, J., Stich, W. : Der bilirubinostatische Ikterus, eine neue Ikterusform beim Zusammentreffen von Operation, Narkose und Bluttransfusion. Klin.Wschr. 40, 665, 1962

121. Pichlmayr, J., Stich, W., Pichlmayr, R. : Die bilirubinostatische Form des postoperativen Ikterus. Med. Klinik 62, 1858, 1967

122. Piper, W. : Innere Medizin, HTB Band 122, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974

123. Popov-Cenic, S., Müller, N., Kladetzky, R.-G., Hack, F., Lang, U., Safer, A., Rahlfs, V.W. : Durch Prämedikation, Narkose und Operation bedingte Änderungen des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und der Thrombocyten. Einfluß von Dextran und Hydroxyathylstärke (HAS) während und nach Operation. Anaesthesist 26, 77, 1977

124. Price, H.L., Linde, H.W., Jones, R.E., Black, G.W., Price, M.L. : Sympatho-adrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. Anaesthesiology 20, 563, 1959

125. Pschyrembel, W. : Klinisches Wörterbuch, de Gruyter, Berlin, New York, 251. Aufl. 1972

126. Rechenzentrum Universität Würzburg : Benutzerinformationen TR 440, Würzburg, 1975

127. Richter, M. : Verhalten der Serumelektrolyte und Blutgase unter Neuroleptanalgesie, S. 106 in (62)

128. Rick, W. : Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 3. Aufl. 1974

129. Riedmiller, C. : Über Unterschiede klinisch-chemischer Parameter bei Bestimmung in Serum und Plasma und die Beeinflussung dieser Parameter durch Nahrungsaufnahme. Inaugural-Dissertation, Würzburg, 1975

130. Roth, F., Saidi, M. : Gefährlicher Anstieg des Serumkaliums nach Succinylcholin. Anaesthesist 20, 35, 1971

131. Rudolph, P., Bartoschek, M., Sperling, M. : Säure-Basen-Status und anaerober Energiestoffwechsel der unteren Extremität nach begrenzter Ischämie. Folia angiologica 22, 206, 1974

132. Rudolph, P., Bartoschek, M., Weishaar, H.D., Hesse, R. : Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental/N_2O und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie. Z.Prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung 7, 250, 1972

133. Rudolph, P., Haug, H., Weis, K.H. : Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und korpuskuläre Bestandteile des Blutes. Anaesthesist 21, 177, 1972

134. Rupieper, N., Termeer, W. : Serumelektrolyte unter NLA und Spinalanästhesie. Anaesthesist 24, 455, 1975

135. Rutstein, D.D. : The determination of Albumin in Human Blood Plasma and Serum. Journ.Clin.Invest. 23, 211, 1964

136. Sachse, D., Ehehalt, V. : Untersuchungen zur Narkose bei langdauernden Operationen. Vortrag, Jahrestagung der DGAI 1978 in Würzburg

137. Saegesser, M. : Allgemeine Chirurgie, Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, 1967

138. Schellenberger,A.,: Klinische und tierexperimentelle
Doenicke, A., Untersuchungen zur Leberbelastung
Gürtner, Th. nach Neuroleptanalgesie. S. 8 in
(91)

139. Schettler, G. : Innere Medizin, Bd. I + II,
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972

140. Schildberg, F.W. : Allgemeine Pathophysiologie des
chirurgischen Eingriffs. S. 122
in (56)

141. Schmid, M., : Der benigne postoperative Ikterus,
Hefti, M.L. eine Form der intrahepatischen
Cholostase. Z. Gastroenterol. 4, 89,
1966

142. Schmidt, F.W., : Prä- und postoperative Störungen der
Korb, G. Leberfunktion, S. 264 in Pichlmayr,
R.: Postoperative Komplikationen,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1976

143. Schmidt, E., : Kleine Enzym-Fibel, Schriftenreihe
Schmidt, F.W. Diagnostika, Boehringer Mannheim,
1973

144. Schultis, K. : Veränderungen im Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsel nach Operationen
und Traumata; Habilitationsschrift,
Giessen,1970

145. Schulz, H. : Ursachen und Häufigkeit des post-
operativen Ikterus. Dissertation,
Hamburg,1968

146. Schwartz, S.J., : Principles of Surgery, McGraw-Hill
Lillehei, R.C., Book Company, New York, Second Ed.
Shires, G.T., 1974
Spencer, F.C.,
Storer, E.H.

147. Schweizer, O., : The effect of Ether and Halothane
Howland, W.S., on Blood Levels of Glucose, Pyruvate,
Sullivan, C. Lactate and Metabolites of the
Vertes, E. Tricarboxylic Acid Cycle in
Normotensive Patients during Ope-
ration. Anaesthesiology 28, 814,1967

148. Sefrin, P. : Klinische Untersuchungen biochemi-
scher und hormoneller Veränderungen
in Abhängigkeit vom Schweregrad der
Traumatisation. Habilitationsschrift,
Würzburg,1977

149. Sefrin, P., Brunswig, D., Hauptvogel, S. : Der Einfluß von Bluttransfusionen auf die Veränderungen der Hämostase beim polytraumatisierten Verletzten. Anaesthesist 26, 288, 1977

150. Selye, H. : Hormones and Resistance, Vol. I, 5; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1963

151. Selye, H. : Stress (The physiology and pathology of exposure to stress) Acta Inc. Med. Publ., Montreal, 1950

152. Shires, T.G., Canizaro, P.C., : Fluid, Electrolyte and Nutritional Management of the Surgical Patient S. 66 in (146)

153. Siegenthaler, W. : Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag Stuttgart, 2. überarb. Aufl. 1973

154. Siegenthaler, W., Werning, C. : Nebenniere, S. 316 in (153)

155. Siepmann, H.P. : Die Therapie des Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor und während der Narkose. Prakt. Anästh. 12, 209, 1977

156. Siggaard-Andersen, O., Engel, K., Jörgensen, K., Astrup, P. : A micro method for determination of pH, carbon-dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. Scand. J.clin.and Lab. Invest. 12, 172, 1960

157. Soga, D., Beer, R. : Myokardkontraktilität und Narkose, Anaesthesist 21, 165, 1972

158. Soloni, F.G. : Simplified Manual Micromethod for Determination of Serum Triglycerides. Clin.Chem. 17, 529, 1971

159. Sperry, W.H., Webb, M. : A revision of the Schoenheimer-Sperry method for the cholesterol determination. J. Biol.Chem. 187, 97, 1950

160. Staib, E., Dietrich, R., Nast, A., Bernard, M., Staib, J. : Elektrolytveränderungen bei Narkose mit Halothan im Vergleich mit Pentothal und Äther. Arzneim.-Forsch. 11, 1060, 1961

161. Stark G., Claude, B. : Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum. Anaesthesist 13, 38, 1964

162. Stoeckel, H. : Änderungen des Säure-Basen-Haushalts, der Serumelektrolyte und Leberfunktionswerte nach massiven Bluttransfusionen. Bibl. haemat. 37, 206, 1971

163. Stöcker, L. : Narkose. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972

164. Stookey, L.L. : Ferrozine - A new Spectrophotometric Reagent for Iron. Anal. Chem. 42, 779, 1970

165. Strohmeyer, G., Berges, W. : Der postoperative Ikterus. Internist 17, 313, 1976

166. Szasz, G. : A Kinetic Photometric Method for γ -Glutamyl-Transpeptidase. Clin. Chem. 15, 124, 1969

167. Technicon Instruments Corp. : Technicon Autoanalyzer Methodology, Tarrytown, New York, 1965-1971

168. Teschke, R., Hey, H.D., Gerhard, W., Oehmig, H. : Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins. Z. Prakt. Anaesth. u. Wiederbeleb. 6, 345, 1971

169. Teschke, R., Oehmig, H. : Halothan und Fettstoffwechsel. Anaesthesist 21, 171, 1972

170. Ullrich, K.J. : Niere, S. 236 in (81)

171. Wacker, W.E.C., Dorfman, L.E. : Urinary lactic dehydrogenase activity. J. amer. med. Ass. 181, 972, 1962

172. Watson, D. : A simple method for the determination of serum cholesterol. Clin. Chim. Acta 5, 972, 1960

173. Weichselbaum,T.E. : An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma; Am. J. clin. Path. 16, Technical Section, 40, 1946

174. Weisbecker, L. : Hormone, S. 197 in (81)

175. Wernze, H., Hilfenhaus, M., Rietbrock, J., Schüttke, R., Kühn, K. : Plasma-Renin-Aktivität und Plasma-Aldosteron unter Narkose- sowie Operationsstreß und Beta-Rezeptoren-Blockade. Anaesthesist 24, 471, 1975

176. Wróblewski, F., Ladue, J.S. : Serum Glutamic Pyruvic Transaminase in Cardiac and Hepatic Disease. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 569, 1956

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Problematik langer Narkosen, insbesondere die dabei auftretenden Stoffwechselveränderungen, näher zu beleuchten. In der Einleitung wird auf die Ähnlichkeit von Langzeitnarkosen und Intensivtherapie mit Beatmung hingewiesen. Daraus ergibt sich die Forderung und Fragestellung, die in der Intensivtherapie üblichen Stoffwechselkontrollen auch auf Langzeitnarkosen auszudehnen. Im folgenden theoretischen Teil wird zunächst die Bedeutung des Operationsstress mit seinen hormonellen Umstellungen erwähnt. Nach Aufzählung der Faktoren, die im Trauma eine gesteigerte Hormonsekretion bewirken, folgt eine Aufzählung der verschiedenen Hormonwirkungen. Anschließend werden weitere Faktoren behandelt, die während der Narkose zu Stoffwechselveränderungen führen können: Narkosemittel, Vorkrankheiten sowie die Therapie mit Medikamenten, Infusionen und Blutkonserven. Im nächsten Kapitel wird die Versuchsanordnung beschrieben. Es wurden zu Beginn, während und am Ende von langen Narkosen Blutuntersuchungen von insgesamt 31 Stoffwechselgrößen durchgeführt, darunter Parameter des Energiestoffwechsels, der Leber- und Nierenfunktion, des Gerinnungssystems sowie der Blutgase und der Elektrolyte. Die Ergebnisse werden beschrieben und teilweise in Grafiken demonstriert. Es zeigten sich Veränderungen bei gewissen Leberfunktionsproben, im Gerinnungssystem, im Energiestoffwechsel, in geringem Maße auch bei den Elektrolyten und Blutgasen. In der Diskussion werden vor allem extranarkotische Ursachen (Stress, Blutverlust, Blutkonserven, Vorkrankheiten) zur Erklärung herangezogen. Daraus wird der Schluß gezogen, daß die Narkose nicht den begrenzenden Faktor für evtl. lebensrettende, lange Operationen darstellt.

Lebenslauf

Ich wurde am 20.1.1954 als zweites von vier Kindern des Studiendirektors Werner Schregel und seiner Ehefrau Marianne, geb. Beilmann, in Bochum geboren. In den ersten zwei Lebensjahren wuchs ich in Bochum und Herten auf, dann in Altenhundem, jetzt 594 Lennestadt 1. Dort besuchte ich auch von 1960 - 64 die Katholische Volksschule und ab 1964 das Gymnasium, an welchem ich im Mai 1972 die Reifeprüfung ablegen konnte. Im Oktober 1972 nahm ich das Studium der Medizin an der Ruhr-Universität Bochum auf und absolvierte im August 1974 die Ärztliche Vorprüfung. Anschließend setzte ich mein Studium an der Gesamthochschule Essen und ab Sommersemester 1975 an der Universität Würzburg fort. Im August 1975 bestand ich den 1. Teil, im März 1978 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung. Am 19.4.1979 legte ich den schriftlichen Teil des 3. Teils der Ärztlichen Prüfung ab, am 2.5.1979 den mündlichen Teil und ich erhielt am 3.5.1979 die Approbation als Arzt. Ab 1.10.1979 werde ich meinen Zivildienst im Städt. Krankenhaus Weingarten ableisten.

Werner Schregel